Aus der Abteilung Dermatologie I
der Hautklinik der Universität Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Rassner

DAS METASTASIERUNGSMUSTER DES MALIGNEN MELANOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

BRIGITTE SCHMITT
aus Gera
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536518_0005

Aus der Abteilung Dermatologie I
der Hautklinik der Universität Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Rassner

DAS METASTASIERUNGSMUSTER DES MALIGNEN MELANOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

BRIGITTE SCHMITT
aus Gera
1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Rassner
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Strohm

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Krankengut und Parameter	3
2.1	Kollektivcharakterisierung	4
3.	Geschlechtsverteilung und Altersverteilung	6
3.1.	Geschlechtsverteilung	6
3.2.	Altersverteilung	7
3.3.	Ergebnisse: Tabellen 1, 2 und 3 Abb. I, II und III	8
3.4.	Diskussion	9
3.5.	Vergleich mit dem Gesamtkollektiv	10
4.	Klinischer Typ des Primärtumors	12
4.1.	Superficial Spreading Melanom (SSM)	12
4.2.	Noduläres Melanom (NM)	13
4.3.	Lentigo maligna Melanom	13
4.4.	Ergebnisse: Tabellen 4, 5, 6	14
4.5.	Diskussion	16
4.6.	Vergleich mit dem Gesamtkollektiv	17
5.	Lokalisation des Primärtumors	18
5.1.	Ergebnisse: Tabellen 7, 8, 9 - Abb. IV	19
5.2.	Diskussion	20
5.3.	Vergleich mit dem Gesamtkollektiv	21
6.	Mikrostadien und Tumordicke	23
6.1.	Mikrostadien nach Mihm und Clark	23
6.2.	Tumordicke nach Breslow	24
6.3.	Ergebnisse: Tabellen 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	25
6.4.	Diskussion	27
6.5.	Vergleich mit dem Gesamtkollektiv	29

Seite

7. Art der Metastasierung..... 30
7.1. Internationale Einteilung der Metastasentypen... 30
7.2. Zur Problematik der Mikrometastasen..... 31
7.3. Ergebnisse: Tabellen 18, 19, 20, 21, 22, 23..... 32
7.4. Diskussion..... 34

8 Zeitverteilung der Remanifestationen..... 36
8.1. Früherkennung..... 36
8.2. Durchschnittliche Überlebenszeit nach Erstbehandlung..... 36
8.3. Zeitliche Metastasierungsmuster Tabellen 24, 25, 26, 27, 28 - Abb. V u. VI..... 37
8.4. Diskussion..... 40

9. Metastasierungswege..... 41
9.1. Diskussion..... 42

10 Zusammenfassung der Ergebnisse..... 44

11 Literaturverzeichnis..... 47

1 EINLEITUNG - EPIDEMIOLOGIE

Zu den pigmentbildenden Zellen gehören die embryonalen Melanoblasten, die die Potenz zur Melaninproduktion besitzen und die reifen Melanocyten, die Melanin produzieren und speichern können. Aus diesen beiden Zellarten können sich gut- und bösartige Tumoren, sog. Pigmentzellengeschwülste bilden. Die internationale Bezeichnung für einen bösartigen Tumor, der von den melaninbildenden Zellen, den reifen Melanocyten, ausgeht, ist "malignes Melanom".

Auf 100 000 Menschen entfallen etwa 42 Mamma-Karzinome, 17 Rectumkarzinome und 4 maligne Melanome.
Die malignen Melanome machen nur etwa 3 % aller malignen Hautgeschwülste aus, verursachen aber zwei Drittel aller Todesfälle, die auf das Konto Hauttumoren gehen (15).

Die Morbidität nach Altersgruppen wird in der Literatur (57) folgendermaßen angegeben: 1,5 - 14 auf 100 000 pro Jahr bis zum 40. Lebensjahr, dann ungefähr gleichmäßig 18 auf 100 000 vom 40. bis zum 90. Lebensjahr. Seit Anfang der 60er Jahre ist die Morbidität deutlich im Ansteigen (15). Statistiken aus Schweden zeigen einen jährlichen Anstieg um 7 %.

Die Mortalität beträgt 0,1 - 3,3 auf 100 000 pro Jahr (63).

Das maligne Melanom stellt wegen der Unberechenbarkeit seines Verlaufs ein schwieriges dermatologisches und allgemeinärztliches Problem dar. Bedingt durch das frühe Auftreten lympho- und hämatogener Metastasen erhielt das maligne Melanom den Malignitätsindex 10 nach Walther.
Es besteht keine Parallele zwischen quantitativer Verteilung der Pigmentation der Hautoberfläche, der Verteilung von Pigmentnaevi und von Melanomen. So findet man axillär viel Pigment, jedoch wenig Naevi und wenig Melanome,

an der Fußsohle wenig Pigment, selten Naevi, relativ häufig Melanome. Die zahlenmäßig außerordentlich häufigen Pigmentnaevi entarten verhältnismäßig selten: ca. 1 : 1 Mill (63).

Weniger als 10 % aller Melanome sind extracutan lokalisiert (33).

2. KRANKENGUT UND PARAMETER

Die vorliegende Arbeit umfaßt den Zeitraum vom 1.1.75 - 31.12.79. Das Krankengut beinhaltet alle diejenigen Patienten der Tübinger Hautklinik, die in diesem Zeitraum im klinischen Stadium II oder III zur Erstbehandlung erschienen oder die im Laufe der oben genannten Zeitspanne vom Stadium I ins Stadium II oder III wechselten, d.h. unter der Therapie bezw. Beobachtung Metastasen entwickelten.

Mit Hilfe einer retrospektiven Mehrfaktorenanalyse wurde versucht, eine Reihe von Faktoren in ihrer Beziehung zueinander und hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung für das bereits metastasierende Melanom zu untersuchen.

Es handelt sich dabei um folgende Parameter:

Geschlecht - Alter - Lokalisation des Primärtumors - Metastasentyp - klinischer Typ des Primärtumors - histologische Eindringtiefe und vertikaler Tumordurchmesser.

Viele andere, für die Prognose entscheidende Faktoren konnten wegen mangelnder Dokumentation, bezw. unsicherer Handhabung nicht berücksichtigt werden; erwähnt seien:

Entstehungsmodus - Oberflächenstruktur - Herdfläche - Exophytie.

Noch andere Faktoren wiederum würden diesen Rahmen sprengen und Gegenstand einer mehr an histopathologischen Gesichtspunkten orientierten Untersuchung sein: Melaninverteilung - mitotische Aktivität - Zytoplasmaveränderungen - Kerngrößenvariationen u.s.w.

Da in vielen wissenschaftlichen Artikeln auf die Unberechenbarkeit des Verlaufs des malignen Melanoms ebenso wie auf die schwer zu stellende Prognose hingewiesen wurde, sind in den letzten Jahren zunehmend Untersuchungen gemacht worden um konkrete, die Prognose bestimmende Parameter herauszuarbeiten(20, 21, 24, 35, 61, 71).

Dabei handelt es sich meist um Melanome im klinischen Stadium I. Unberücksichtigt blieb die Frage, ob dieselben Faktoren auch für die weitere Prognose nach bereits erfolgter Metastasierung entscheidend sind.

Ziel dieser Arbeit ist es vor allem, die erstgenannten, relativ klar definierten Parameter am Krankengut zu untersuchen und miteinander in Beziehung zu setzen. Auf diese Weise soll ein zeitliches und topisches Metastasierungsmuster gewonnen werden, um die Vorstellung von der Unberechenbarkeit dieses Tumors etwas zu relativieren.

2.1. Kollektivcharakterisierung

An 109 nachweislich an metastasierendem Melanom erkrankten Patienten der Tübinger Hautklinik aus dem Zeitraum 1.1.75 - 31.12.79 wurden folgende Parameter untersucht:

1. Alter bei Erstbehandlung
   Zahl der dokumentierten Fälle: 109

2. Geschlecht
   Zahl der dokumentierten Fälle: 109

3. Klinischer Typ des Primärtumors
   Zahl der histologisch eindeutig klassifizierten Fälle: 93
   Außer diesen fanden sich:
   1 großer Tierfellnaevus

2 Amelanotische Melanome
1 Juveniles Melanom
12 nicht klassifizierbare Melanome (dazu gehören Patienten mit okkultem Primärtumor, mangelnde Dokumentation, z.B. bei im Ausland erfolgter Primäroperation, bezw. verlorengegangene histologische Präparate)

4. Lokalisation des Primärtumors
Zahl der dokumentierten Fälle: 106
Dazu kommen:
1 Fall mit 2 Primärtumoren
2 Fälle mit okkultem Primärtumor

5. Mikrostadien nach Mihm und Clark
Zahl der dokumentierten Fälle: 96
Dazu kommen:
2 Fälle mit okkultem Primärtumor
Bei den restlichen 11 Patienten war keine Levelbestimmung dokumentiert und nachträglich nicht mehr möglich

6. Tumordicke nach Breslow
Zahl der dokumentierten Fälle: 80

7. Metastasentypen
(bezogen auf das Erstereignis der Remanifestation)
Zahl der dokumentierten Fälle: 88

8. Zeitverteilung der Remanifestation

9. Metastasierungswege

3. GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG

3.1. Geschlechtsverteilung

Um ein "typisches" Bild über die Natur und den Verlauf des Melanoms zu entwerfen, ist die Frage der Verteilung der Melanome auf die Geschlechter von vielen Autoren untersucht worden (20, 21, 33, 57, 64). Dabei handelt es sich fast ausschließlich um Untersuchungen, die die Geschlechtsverteilung bei der Gesamtzahl der Melanompatienten berücksichtigen, d.h.: nicht metastasierendes Melanom + metastasierendes Melanom.

Es ergab sich eine durchschnittlich in der Literatur gefundene Geschlechtsverteilung des malignen Melanoms

Männer : Frauen von ca. 1 : 1,5 - 1,8.

Von Bedeutung für die Beurteilung der Pathogenese war dabei die Tatsache, daß es für die Verteilung auf die Geschlechter keine Rolle spielt, ob das Melanom auf unveränderter Haut, auf dem Boden eines Naevuszellnaevus oder einer Lentigo maligna entsteht (21).

Andere entscheidende Kriterien, die von den spezifischen Eigentümlichkeiten der Geschlechter ausgehen und in dieser Arbeit unbedingt berücksichtigt werden müssen, sind folgende:

Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Lokalisation des Primärtumors, klinischen Typs des Primärtumors, geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Metastasentyps und der Zeitverteilung der Metastasierung. Diese werden in den entsprechenden Kapiteln behandelt.

3.2. Altersverteilung

Das Manifestationsalter des metastasierenden malignen Melanoms (gerechnet zum Zeitpunkt der Primäroperation) erstreckt sich insgesamt von der 2. bis 9. Lebensdekade.

3.3. Ergebnisse

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung insgesamt

Zahl der auswertbaren Fälle: 109

davon Frauen: 56

Männer: 53

Tabelle 2: Altersverteilung insgesamt

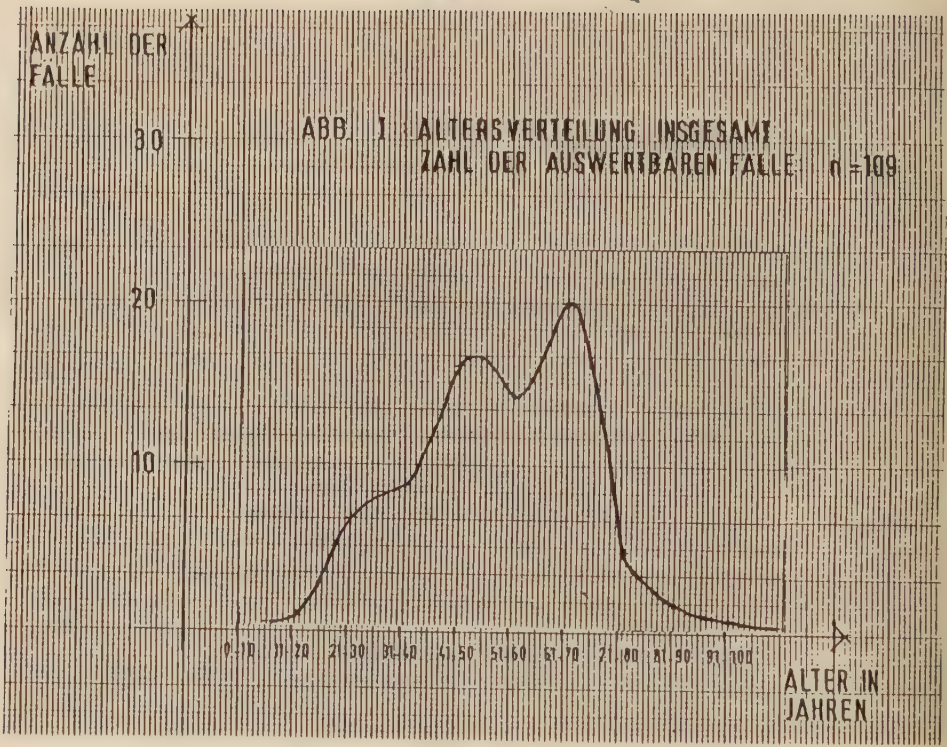
Zahl der auswertbaren Fälle: 109

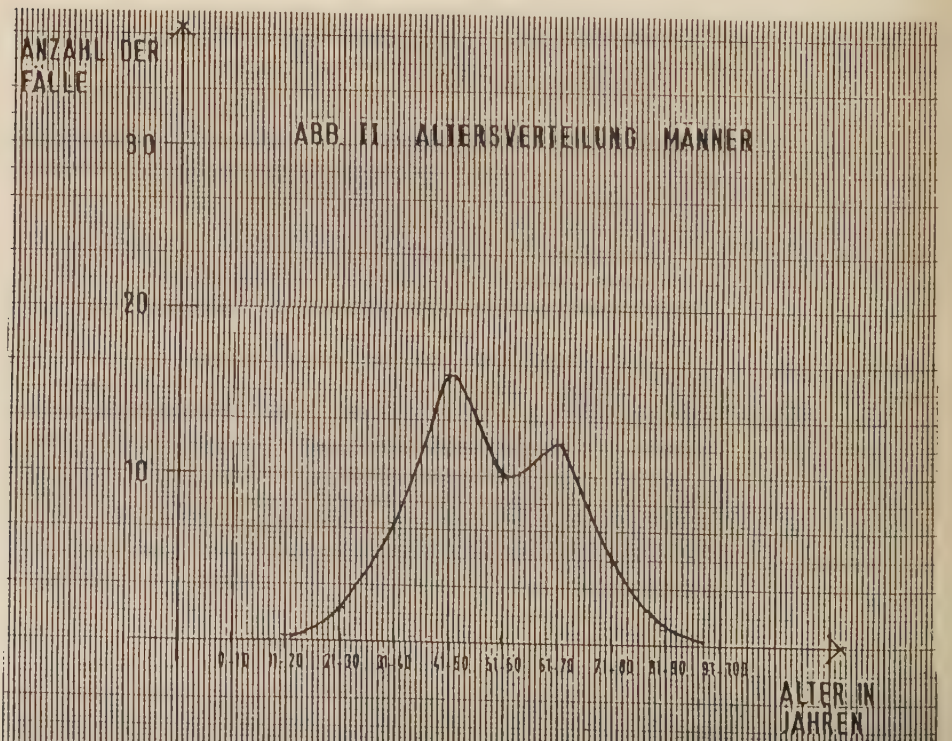
Alter	Anzahl
0 - 20 Jahre	3
21 - 40 Jahre	20
41 - 60 Jahre	47
über 60 Jahre	39
	109

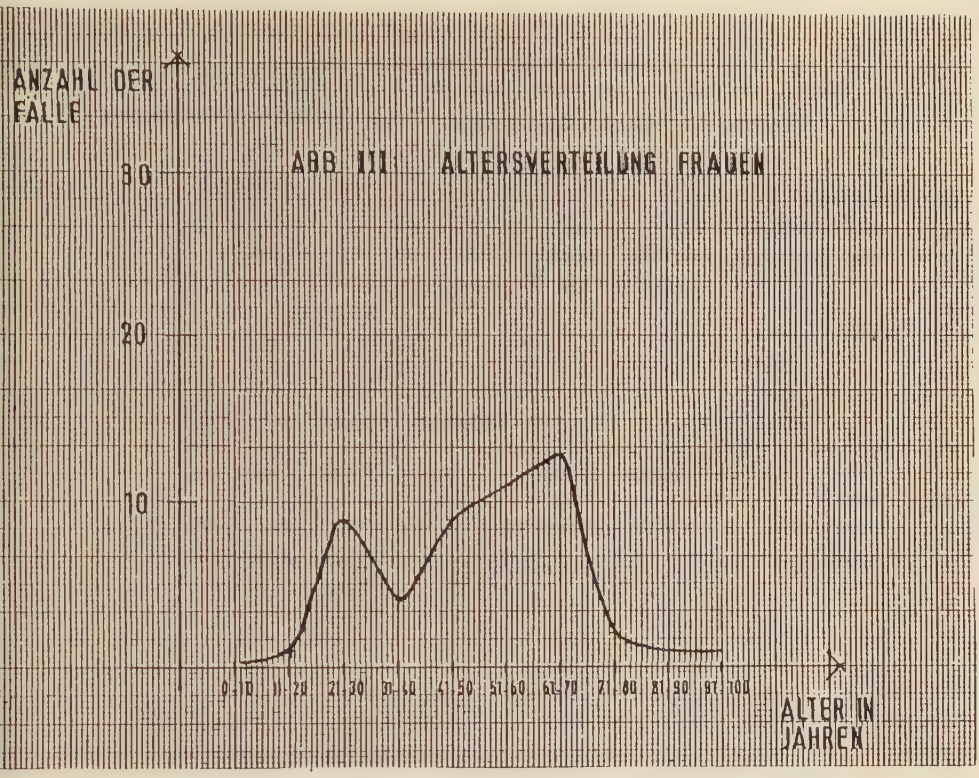
Tabelle 3: Altersverteilung nach Geschlechtern:

Zahl der auswertbaren Fälle: 109

Alter	Männer	Frauen
0 - 20	0	1
21 - 40	9	13
41 - 60	26	20
über 60	18	22
	53	56


ANZAHL DER FÄLLE
30
20
10
ABB. I ALTERSVERTEILUNG INSGESAMT
ZAHL DER AUSWERTBAREN FÄLLE n=109
0-10
11-20
21-30
31-40
41-50
51-60
61-70
71-80
81-90
91-100
ALTER IN JAHREN


ANZAHL DER FÄLLE
30
20
10
ABB. II ALTERSVERTEILUNG MÄNNER
0-10
11-20
21-30
31-40
41-50
51-60
61-70
71-80
81-90
91-100
ALTER IN JAHREN



3.4. Diskussion

Unter den 109 Patienten befanden sich 56 Frauen und 53 Männer, woraus sich entgegen der sonst in der Literatur gefundenen Zahlen keine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts beim metastasierenden Melanom ableiten läßt.

Das Manifestationsalter erstreckt sich bei den Frauen von der 2. bis zur 9. Lebensdekade, bei den Männern von der 3. bis zur 8. Lebensdekade.

Die Verteilung des metastasierenden Melanoms auf die einzelnen Lebensdekaden entsprach bei den Männern angenähert einer zweigipfeligen Gauß'schen Glockenkurve mit Scheiteln beim 41. - 50. Lebensjahr, sowie 61. - 70. Lebensjahr. Bei den Frauen ergab sich in der Altersverteilung eine wesentlich breitere Streuung sowohl nach oben wie nach unten, mit einem 1. Gipfel beim 20. - 30. Lebensjahr.

3.5. Vergleich mit dem Gesamtkollektiv der Melanompatienten

Basierend auf einer Analyse des gesamten Melanomkrankengutes der Hautklinik Tübingen (Dissertation Jürgen Lux) ergeben sich folgende Unterschiede bei einer Kollektivgegenüberstellung:

1. Altersverteilung

   Mittleres Lebensalter zur Zeit der Primärexcision beim Gesamtkollektiv(1975 - 1979):
   Männer: 52,1 Jahre
   Frauen: 48,8 Jahre

   Mittleres Lebensalter zur Zeit der Primäroperation beim metastasierenden Melanom:
   Männer: 53,4 Jahre
   Frauen: 52,0 Jahre

2. Geschlechtsverteilung

   Beim Gesamtkollektiv ergab sich ein Verhältnis von 39,2 % Männer : 60,8 % Frauen
   oder Männer : Frauen = 0,64
   Der weibliche Anteil überwiegt damit deutlich.

Beim metastasierenden Melanom ergab sich ein Verhältnis

von 48,6 % Männer : 51,4 % Frauen

oder Männer : Frauen = 0,95

4. KLINISCHER TYP DES PRIMÄRTUMORS

Eine der verantwortungsvollsten Entscheidungen seines Fachgebietes ist für den Dermatologen die Differentialdiagnose eines melanomverdächtigen Tumors.
Mit zunehmender Erkenntnis, daß wegen unterschiedlicher histologischer Klassifizierung und unterschiedlicher Prognose Melanom nicht gleich Melanom ist, kommt zur Differentialdiagnose Melanom- Nicht - Melanom die Differenzierung und Klassifizierung der einzelnen Melanome (36).

Nach Mihm und Clark (49) lassen sich 88,5 % aller malignen Melanome der Haut den drei häufigsten klinisch-histologischen Erscheinungsformen zuordnen:

1. Superficial spreading melanoma (SSM)
2. Noduläres Melanom (NM)
3. Lentigo maligna Melanom (LMM)

Die verbleibenden 11,5 % beinhalten seltene Melanomformen wie Schleimhautmelanome, subunguale Melanome, sowie Melanome, die auf dem Boden von blauen Naevi und kongenitalen Riesennaevi entstehen.

4.1 Superficial spreading melanom (SSM)

Synonym: Oberflächlich spreitendes Melanom
Superfiziell spreitendes Melanom
Pagetoides Melanom

Es kann überall am Körper entstehen - unter Bevorzugung des Rumpfes. Bereits ab dem 3. Lebensjahrzehnt entwickelt sich ein brauner bis schwarzbrauner Fleck, der oft als Naevuszellnaevus unbeachtet bleibt.

Der Arzt bekommt es meistens erst als münzgroßes, leicht über dem Hautniveau liegendes, bogig begrenztes Infiltrat zu Gesicht. Charakteristisch sind dabei vor allem die unterschiedlichen Farbabstufungen von tief schwarz bis rötlich oder violett, wobei helle Bezirke Stellen spontaner Tumorrückbildung anzeigen. Die Anamnese der ausschließlich horizontalen Wachstumsrichtung ist im allgemeinen viel kürzer als bei dem Lentigo maligna Melanom: im Durchschnitt 1 - 5 Jahre. Es wurden aber auch Fälle mit über 10jähriger Vorgeschichte beschrieben (13, 36). Ist die Oberfläche bereits höckrig geworden. bezw. treten Knötchen auf, so zeigt das den Übergang in ein invasiv wachsendes Melanom an.

4.2. Noduläres Melanom (NM)

Synonym: Knotiges Melanom

Die Anamnese ist kurz: Wochen, Monate, maximal 1 - 2 Jahre; es zeigt sich zunächst als flaches Infiltrat später als halbkugeliger Knoten, der frühzeitig zum Nässen oder zur Blutung neigt. Es beginnt ab dem zweiten Lebensjahrzehnt an jeder Stelle des Körpers einschließlich der Schleimhäute. Durch unterschiedliche Färbung (auch rötlich bis violett) wird es oft als Angiom oder Granuloma pediculatum verkannt.

Von allen drei Melanomtypen hat es durch seine von vornherein vertikale Wachstumstendenz die schlechteste Prognose.

4.3. Lentigo maligna Melanom (LMM)

Synonym: Malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh

Sie entwickelt sich ungefähr ab dem 5. Lebensjahrzehnt, vorwiegend im Bereich chronisch lichtexponierter Hautpartien (35). Die meist jahrelange Anamnese führt zu bräunlichen, nicht sehr farbintensiven, unregelmäßig begrenzten Flecken unterschiedlicher Größe,die sich nicht über das Hautniveau erheben. Im Laufe der Zeit treten Farbveränderungen auf, in dem Sinne, daß sich die Pigmentierung an einzelnen Stellen verstärkt, an anderen Stellen abblaßt (Regression).

Der Übergang dieser "praemalignen Melanose" in das eigentliche "Lentigo maligna Melanom" wird angezeigt durch das Auftreten kleiner Infiltrate oder flacher Knötchen - hautfarben bis tief schwarz - oder durch des Auftreten von Ulcera.

Man könnte sagen, daß die Melanosis circumscripta praeblastomatosa ein horizontal in der Epidermis wachsendes, in dem Stadium aber noch nicht metastasierendes "Melanoma in situ" darstellt. Erst mit Auftreten des vertikalen Wachstums und zwar in Höhe und Tiefe, entsteht daraus ein malignes Melanom im eigentlichen Sinn (13, 36).

Es hat sich gezeigt, daß die histologische Beurteilung der primären Melanome in der Hand eines erfahrenen Dermatohistopathologen das wertvollste prognostische Kriterium für den klinischen Onkologen darstellt (57).

4.4. Ergebnisse

Unter den 109 Patienten mit metastasierendem Melanom befanden sich 12 mit nicht klassifizierbarem bezw. okkultem Primärtumor. Außerdem waren darunter:
1 großer Tierfellnaevus, 2 amelanotische Melanome,
1 juveniles Melanom.

Die verbleibenden 93 histologisch eindeutig klassifizierbaren Primärtumoren verteilen sich wie folgt:

Tabelle 4: Klinischer Typ des Primärtumors beim metastasierenden Melanom

Zahl der auswertbaren Fälle: 93

Davon entfallen auf	NM :	62
	SSM :	18
	LMM :	13

Tabelle 5: Klinischer Typ des Primärtumors in der Geschlechtsverteilung

Zahl der auswertbaren Fälle: 93

Typ	Männer	Frauen
NM	32	30
SSM	10	8
LMM	7	6

Tabelle 6: Klinischer Typ des Primärtumors in der Altersverteilung

Zahl der auswertbaren Fälle: 93

Alter	NM	SSM	LMM
0 - 20 Jahre	-	-	-
21 - 30 Jahre	7	3	-
31 - 40 Jahre	7	3	-
41 - 50 Jahre	15	2	3
51 - 60 Jahre	14	3	3
61 - 70 Jahre	15	3	6
über 70 Jahre	4	4	1
	62	18	13

4.5. Diskussion

Die Häufigkeitsverteilung der drei klinischen Typen beim metastasierenden Melanom zeigt eine noch deutlichere Dominanz des nodulären Melanoms als sonst in der Literatur für das maligne Melanom insgesamt angegeben wird.

Häufigkeitsverteilung der drei Melanomtypen beim metastasierenden Melanom s. Tabelle 4):

NM: 67,7 %
SSM: 19,5 %
LMM: 12,8 %

Die Verteilung der Häufigkeitstendenzen nach Geschlechtern getrennt, zeigt annähernd die gleichen Werte für Männer und Frauen bei den drei Melanomtypen.

Die sonst in der Lateratur beschriebene Altersverteilung der Melanomtypen trifft auf das metastasierende Melanom nicht zu.

Das Melanoma malignum nodulare ist in jedem Lebensjahrzehnt häufiger als das superfiziell spreitende Melanom und das Lentigo maligna Melanom. Wobei das SSM gleichmäßig von der 2. - 9. Lebensdekade, das LMM nur von der 4. - 7. Lebensdekade auftritt. In diesem Bereich liegt auch das Häufigkeitsmaximum des NM, wobei jedoch kein einzelnes Lebensjahrzehnt (Zwischen dem 40. und 70. Jahr) bevorzugt ist.

4.6 Vergleich mit dem Gesamtkollektiv der Melanompatienten

	Gesamtkollektiv	Met. Melanom
NM:	36,8 %	67,7 %
SSM:	38,9 %	19,5 %
LMM:	18,8 %	12,8 %

Es ergibt sich für die Patienten mit metastasierendem Melanom ein eindeutiges Überwiegen des Nodulären Melanoms gegenüber dem Gesamtkollektiv, welches fast zu gleichen Teilen aus NM und SSM gebildet wird.

5. LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS

Die Lokalisation des Primärtumors ist in fast allen Fällen eindeutig dokumentiert (Ausnahme: 1 Patient mit zwei Primärtumoren und 2 Patienten mit okkultem Primärtumor), so daß Vergleiche zwischen lokalisatorischen Schwerpunkten bei nicht metastasierendem Melanom und bei metastasierendem Melanom gezogen werden können.

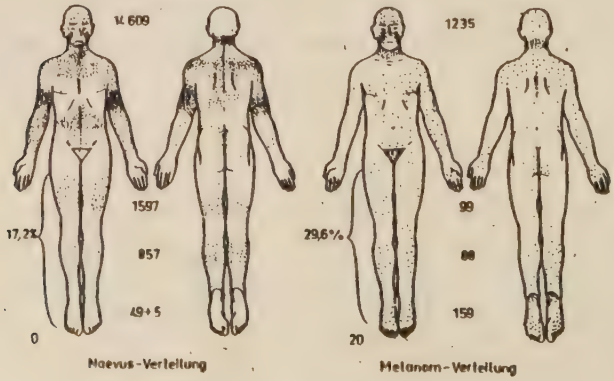
In der Literatur (33, 20, 21, 35) zeigt sich bei den Melanomen insgesamt folgende Tendenz:

bei männlichen Patienten: Schwerpunkt Lokalisation am Rumpf

bei weiblichen Patienten: Schwerpunkt Lokalisation unt. Extremität.

Wobei noch zu betonen sei, daß die lokalisatorischen Schwerpunkte der Nävi einerseits und der Melanome andererseits (s. Einleitung) keine Übereinstimmung erkennen lassen (was eher gegen eine vorrangige Bedeutung der präexistenten Naevi für die Melanomentstehung sprechen könnte) (55).

Abb. IV: Verteilung der Naevi und der Melanome nach Pack, Lenson, Gerber (55) :



Der Prozentsatz der Melanome, die von einem präexistenten Naevus ausgegangen sein sollen, schwankt in der Literatur von 10 - 65 % (57). Wobei nichts darauf hindeutet, daß Melanome, die ihren Ausgang von einem Naevus nehmen, klinisch anders verlaufen als solche, die auf primär unveränderter Haut entstehen.

Bei einem Vergleich der Häufigkeitsverteilung der malignen Melanome mit der regionalen Melanocytendichte läßt sich eher eine inverse Beziehung feststellen (73). Bei der schwarzen Rasse, z.B., ist das maligne Melanom wesentlich seltener und hauptsächlich an den weniger pigmentierten Handflächen, Fußsohlen und der Mundschleimhaut lokalisiert.

5.1. Ergebnisse

Hinsichtlich der Lokalisationsverteilung des Primärtumors bei bereits metastasiertem malignen Melanom der Haut ergeben sich folgende Muster:

Tabelle 7: Lokalisationsverteilung des Primärtumors beim metastasierendem Melanom

Zahl der auswertbaren Fälle insgesamt:	106
Kopf und Hals:	21
Stamm dorsal:	26
Stamm ventral:	14
Obere Extremität:	12
Untere Extremität:	33
	106

Tabelle 8: Lokalisation des Primärtumors nach Geschlechtern

Frauen insgesamt: 54
Männer insgesamt: 52

	Frauen	Männer
Kopf und Hals:	9	12
Stamm dorsal:	10	16
Stamm ventral:	8	6
Obere Extremität:	6	6
Untere Extremität:	21	12
	54	52

Tabelle 9: Lokalisationsverteilung der einzelnen klinischen Typen des Primärtumors

Zahl der auswertbaren Fälle: 93

	NM	SSM	LMM
Kopf und Hals:	10	2	6
Stamm dorsal:	15	4	3
Stamm ventral:	8	2	-
Obere Extremität:	7	3	1
Untere Extremität:	22	7	3
	62	18	13

5.2. Diskussion

Die eingangs in diesem Kapitel erwähnten lokalisatorischen Schwerpunkte bezw. Verteilungsmuster des malignen Melanoms bestätigen sich beim bereits metastasiertem Melanom - allerdings in weniger starker Ausprägung. Insgesamt gesehen zeigt sich eine eindeutige Bevorzugung der unteren Extremität und des Rumpfes.

Wenn man die von mir willkürlich gewählte Einteilung in "Stamm dorsal" und"Stamm ventral" zusammenfaßt, ergibt sich folgendes prozentuales

Verteilungsschema für den Primärtumor beim metastasierenden Melanom:

Kopf und Hals:	19,8 %
Stamm:	37,7 %
Obere Extremität:	11,3 %
Untere Extremität:	31,1 %

Dabei zeigt sich bei den weiblichen Patienten ein Schwerpunkt der Lokalisation an der unteren Extremität, bei den männlichen Patienten eine überwiegende Lokalisation am Rücken, wobei jedoch die untere Extremität und der Kopf und Hals Bereich fast gleich stark vertreten sind.

Für die Lokalisation der einzelnen klinischen Typen des Primärtumors ergibt sich beim SSM und LMM eine annähernd gleiche Verteilung in allen Bereichen.
Das Verteilungsmuster des nodulären Melanoms folgt dem oben beschriebenen Muster mit Schwerpunkt Rumpf und untere Extremität.

5.3. Vergleich mit dem Gesamtkollektiv

	Gesamtkollektiv
Kopf/Hals	17,0 %
Stamm	30,1 %
Obere Extremität	15,9 %
Untere Extremität	35,9 %

Bei dem Vergleich hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung beider Kollektive. Ebenfalls übereinstimmend fällt die Aufschlüsselung nach den Geschlechtern aus: bei beiden Kollektiven eine deutliche Bevorzugung des Stammes beim Mann, sowie der unteren Extremität bei der Frau.

6. MIKROSTADIEN UND TUMORDICKE

6.1. Mikrostadien - levels of invasion

Clark et al. (5) definierten für alle drei Melanomformen fünf verschiedene Invasionsgrade (levels of invasion) bezw. Mikrostadien, um exaktere prognostische Aussagen zu ermöglichen:

Mikrostadium I ($T_1 N_o M_o$): Der Tumor ist auf die Epidermis beschränkt. (Melanoma in situ)

II ($T_2 N_o M_o$): Durchbruch der Basalmenbran: Melanomzellen haben das Stratum papillare infiltriert.

III ($T_3 N_o M_o$): Der Grenzbereich Stratum papillare und Stratum reticulare der Dermis ist erreicht.

IV ($T_4 N_o M_o$): Totale Invasion des Coriums

V ($T_5 N_o M_o$): Tumorzellen sind bis ins subcutane Gewebe vorgedrungen.

Für den Kliniker hat die Mikrostadieneinteilung nach Mihm und Clark ausschlaggebende Bedeutung nicht nur für die Tumorprognose sondern vor allem bei der Planung der Therapie erhalten. Jedes Therapieschema hat als unabdingbare Voraussetzung eine genaue histologische Level-Bestimmung.

Bei der Festlegung der Eindringtiefe ist zu beachten, daß Epidermis, Corium, Adnex- und Gefäßreichtum sowie Ausmaß des Fettgewebes nach Körperregionen verschieden dick und auch nuanciert gestaltet sind.

Man kann auch durch eine kombinierte Messung der Breiten- und Tiefenausdehnung zu einem eigenen Bewertungsfaktor kommen, der sich jedoch in der Praxis nicht durchgesetzt hat.

Die jährlich steigenden Zahlen der erfaßten malignen Melanome, und zwar sowohl der nodulären als auch der superfiziell spreitenden, hat dabei nicht zu einer Verringerung der jeweils primär gemessenen Eindringtiefe geführt. Man kann daraus schließen, daß die Früherkennung an der weiteren Zunahme des malignen Melanoms im klinischen Krankengut nicht beteiligt ist.

6.2. Tumordicke nach Breslow

Ein weiterer verläßlicher Prognoseindex wurde von Breslow (3) aufgestellt: die maximale vertikale Tumordicke in mm. Der Tumor wird mit Hilfe eines Okularmikrometers ausgemessen, wobei vom oberen Rand der Körnerschicht bis zum tiefsten lichtmikroskopisch sichtbaren Tumorzellballen gemessen wird.

Breslow wies darauf hin, daß die von Clark vorgeschlagenen "levels of invasion" bezüglich der Invasionstiefe nicht einheitlich sind und daß besonders bei "level III" und "level IV" eine große Variationsbreite in der Tiefenausdehnung besteht (3).

Die Tumortiefe kann als Parameter für das Tumorvolumen dienen. Auf die Bedeutung der Tumormasse in der Immuntherapie des malignen Melanoms wies Tritsch (1976) hin.

Das Tumorgewicht, das von den körpereigenen Zellen des Organismus bewältigt werden kann, liegt zwischen 0,01 g und 0,1 g. Somit wird auch vom immunologischen Standpunkt die Tendenz zur Verschlechterung der Prognose mit zunehmender Invasionstiefe unterstützt (62).

6.3. Ergebnisse: Tabellen 10, 11, 12, 13

Tabelle 10: Verteilung der histologischen Invasionslevel beim met. Melanom
(Mikrostadien nach Mihm u. Clark)

Zahl der auswertbaren Fälle: 96

Level I	:	0
Level II	:	9
Level III	:	29
Level IV	:	47
Level V	:	11
		96

Tabelle 11: Verteilung der histologischen Invasionslevel nach Geschlechtern

Zahl der auswertbaren Fälle insgesamt: 96
davon Männer: 49
Frauen: 47

		Männer	Frauen
Level I	:	0	0
Level II	:	3	6
Level III	:	14	15
Level IV	:	24	23
Level V	:	8	3
		49	47

Tabelle 12: Verteilung der histologischen Invasionslevel nach dem klin. Typ des Primärtumors

Zahl der auswertbaren Fälle: 86

	SSM	NM	LMM
Level I :	0	0	0
Level II :	1	6	2
Level III :	4	19	3
Level IV :	10	26	6
Level V :	3	6	0

Tabelle 13: Verteilung der histologischen Invasionslevel nach Lokalisation des Primärtumors

Zahl der auswertbaren Fälle: 96

	Kopf/ Hals	Stamm dorsal	Stamm ventr.	Obere Extrem.	Untere Extrem.
Level I :	0	0	0	0	0
Level II :	3	2	1	2	2
Level III :	1	11	8	3	7
Level IV :	11	8	2	4	20
Level V :	3	2	2	0	4
	18	23	13	9	33

Tabelle 14: Verteilung der Tumordicken nach Breslow beim metastasierenden Melanom

Zahl der auswertbaren Fälle: 80

$\leq$ 0,76	mm	3
$>$ 0,76 - 1,5	mm	6
$\geq$ 1,5 - 3,0	mm	30
$>$ 3,0	mm	41

Tabelle 15: Verteilung der Tumordicken nach Geschlechtern

Zahl der auswertbaren Fälle: 80

	Männer	Frauen
$\leq$ 0,76 mm	2	1
$>$ 0,76 - 1,5 mm	2	4
$>$ 1,5 - 3,0 mm	12	18
$>$ 3,0 mm	28	13

Tabelle 16: Verteilung der Tumordicken nach dem histologischen Level des Primärtumors

Zahl der auswertbaren Fälle: 78

Level	II	III	IV	V
$\leq$ 0,76 mm	1	1	1	0
$>$ 0,76 - 1,5 mm	1	4	3	0
$>$ 1,5 - 3,0 mm	1	10	15	1
$>$ 3,0 mm	3	8	22	7

Tabelle 17: Verteilung der Tumordicken nach dem klinischen Typ des Primärtumors

Zahl der auswertbaren Fälle: 75

	NM	SSM	LMM
$\leq$ 0,76 mm	0	2	1
$>$ 0,76 - 1,5 mm	3	4	1
$>$ 1,5 - 3,0 mm	16	5	6
$>$ 3,0 mm	25	7	5

6.4. Diskussion

Der Primärtumor beim bereits metastasierten Melanom weist überwiegend das Mikrostadium IV (49 % der Fälle) und III (30 % der Fälle) auf. Dabei bleibt unberücksichtigt der Zeitpunkt der Metastasierung und das Ausmaß der

Metastasierung. Kein einziger Patient mit metastasierendem Melanom hatte einen Primärtumor mit Level I. Bei 9 Patienten bestand allerdings ein Primärtumor mit Level II. Das ist insofern wichtig als bei der Ausarbeitung von Therapieschemen vielfach Level I und II zusammengenommen werden (57, 73, 14), wobei jedoch weitere Faktoren (klinisches Stadium - und bei Level II ein Breslow unter 0,76 mm) Berücksichtigung finden.

Bei der Verteilung auf die Geschlechter zeigen sich hinsichtlich der histologischen Invasionslevel keine Unterschiede: bei jedem einzelnen Level finden sich fast gleich viele weibliche wie männliche Patienten.

Bei der Aufschlüsselung nach dem klinischen Typ zeigen sich bei allen drei Typen überwiegend Level IV (SSM: 55 %, NM: 46 %, LMM: 54 %) und Level III (SSM: 22 %, NM: 33 %, LMM: 27 %) entsprechend der Gesamtverteilung mit einem geringen Überwiegen des Level III beim Nodulären Melanom.

Lokalisationsverteilung: Bei einer Lokalisation im Kopf/Halsbereich und an der unteren Extremität findet sich überwiegend Level IV, bei einer Lokalisation am Stamm (dorsal und ventral) und an der oberen Extremität überwiegend Level III.

Tumordicke: Als guter Prognoseindex erweist sich die Tumordicke nach Breslow. Über 88 % der Fälle liegen in den beiden oberen Bereichen von 1,5 mm an aufwärts. Im untersten Bereich ($\leq$ 0,76 mm) sind es nur 3,7 % und im Bereich von 0,76 - 1,5 mm sind es 7,5 %. Bei den Männern mit metastasierendem Melanom finden sich überwiegend große Tumordicken ($>$ 3,0 mm) des Primärtumors, bei den Frauen ist der Primärtumor am häufigsten $>$1,5 - 3,0 mm dick.

6.5. Vergleich mit dem Gesamtkollektiv

6.5.1 Mikrostadien

	Gesamtkollektiv	Met.Melanom
Level II	13,5 %	9,4 %
Level III	39,2 %	30,2 %
Level IV	43,4 %	48,9 %
Level V	3,9	11,5 %

Interessanterweise sind die Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven nicht so deutlich wie man erwarten würde: Level II ist beim metastasierenden Melanom etwas weniger vertreten als im Gesamtkollektiv, dafür Level V deutlich stärker. Ebenso eine Schwerpunktverschiebung im Mittelfeld: beim Gesamtkollektiv sind Level III und IV annähernd gleich häufig, beim met. Melanom ist Level IV deutlich stärker vertreten.

6.5.2 Tumordicke

	Gesamtkollektiv	Met.Melanom
$<$0,76 mm	18,5 %	3,7 %
$>$0,76 - 1,5 mm	27,9 %	7,5 %
$>$1,5 - 3,0 mm	29,2 %	37,5 %
$>$3,0 mm	24,5 %	51,2 %

Die maximale vertikale Tumordicke scheint ein verläßlicherer Prognoseindex zu sein. Bei einem Kollektivvergleich ergibt sich für das metastasierende Melanom eine klare Häufigkeitssteigerung bei Zunahme der Tumordicke: über die Hälfte aller Primärtumoren des metastasierenden Melanoms haben einen Breslow-Index von über 3,0 mm, nur 7,5 % liegen im Bereich von 0,76 - 1,5 mm. Beim Gesamtkollektiv ergeben sich fast gleiche Prozentzahlen für die drei oberen Bereiche.

7. ART DER METASTASIERUNG

7.1. Internationale Einteilung der Metastasentypen

Der hohe Malignitätsgrad des Melanoms hängt wesentlich mit der frühzeitigen, vorwiegend lymphogenen Metastasierungstendenz des Tumors zusammen. Von den regionalen Lymphknotenmetastasen kann die weitere Aussaat in den Körper erfolgen, noch bevor an den Lymphknoten ein verdächtiger klinischer Befund zu erheben ist (71).

Die international übliche Einteilung der einzelnen Metastasentypen erfolgt entsprechend ihrem anatomischen Bezug zum Sitz des Primärtumors (65, 41):

1. Lokalrezidiv und Satellitenmetastase:	Hautmetastase innerhalb eines 5 cm - Umkreises der primären Operationsnarbe.
2. In-transit-Metastase:	Oberflächliche oder tiefe Hautmetastase innerhalb des regionalen Lymphabflußgebietes, d.h. zwischen Primärtumor und 1. Lymphknotenstation.
3. Regionäre LK-Metastase:	Hautnahe, oberflächliche und tiefe (einschließlich iliakale und paraaortale) Lymphknotenstationen derselben Seite.
4. Fernmetastasen:	a) disseminierte Hautmetastasen b) ferne LK-Metastasen c) Organ-Metastasen (73)

7.2. Zur Problematik der Mikrometastasen

Für den Patienten ist der Befall von Lymphknoten (klinisches Stadium II) von entscheidender prognostischer Bedeutung. Aber auch bei einem klinischen Stadium I ist die Prognose vom okkulten Befall oder Nichtbefall abhängig.

Weidner et al. kamen zu folgendem Ergebnis:

Bei 104 lymphadenektomierten Melanom-Patienten wurden in 35,6 % der Fälle Metastasen in einem oder mehreren Lymphknoten entdeckt. Bei jedem dritten Patienten stimmten der klinische und histologische Befund nicht überein (72). Auch bei lymphographischer Diagnostik zeigten nur ca. 60 % der Fälle Übereinstimmung zwischen lymphographischem und histologischem Befund (64). Bei histologisch verifiziertem okkultem Befall der prophylaktisch entfernten regionären Lymphknoten fand sich eine 5-Jahres Überlebensquote von 22 - 30 % gegenüber ohne Befall von 80 - 87 % (64).

Interessante Ergebnisse zeigten sich auch beim quantitativ recht gut reproduzierbaren tierexperimentellen Ascites-Hamster-Melanom M Mel I: Hier erschienen nach intraperitonealer Injektion von 10^7 Tumorzellen schon nach 10 - 20 Minuten in den regionären Lymphdrüsen einzelne Zellen und nach subcutaner Injektion an der Flanke zeigte sich 10 Tage später inguinal ein Drüsenbefall von 100 %, axillar von 86 %, jugular von 45 %, renal 43 % und iliacal von 53 % (64).

Aus den in der Literatur gefundenen Untersuchungsergebnissen kann geschlossen werden, daß Mikrometastasen zur Zeit der operativen Versorgung des Primärtumors zwar schon außerhalb des Operationsfeldes, aber in vielen Fällen noch nicht in den Lymphknoten vorhanden gewesen

sind. Diese waren zum Zeitpunkt der Operation klinisch und histologisch nicht faßbar, manifestierten sich aber nach Latenzzeiten von 3 - 20 Monaten als Melanommetastase innerhalb des Transplantats oder in dessen Randgebiet, d.h. im Operationsgebiet (41).

Allerdings ist die reale prognostische Bedeutung der "Mikro-Metastase" für die fortschreitende Metastasierung des malignen Melanoms noch ungeklärt. Außerdem bleibt die Frage offen, inwieweit mehrere Mikrometastasen in einem Lymphknoten einer Makrometastase im Hinblick auf die Prognose gleichzustellen sind. Ein anderes Problem ist die diagnostische Eindeutigkeit der Mikrometastasen: es kommen sicherlich etliche falsch positive Lymphknotenbefunde vor (71).

7.3. Ergebnisse

Alle aufgeführten Metastasentypen beziehen sich auf das Erstereignis der Remanifestation, d.h. später auftretende Mehrfach-Metastasen wurden nicht berücksichtigt. Wobei mehrere Erstereignisse vor allem bei den Fernmetastasen zu beobachten waren: gleichzeitiges Auftreten verschiedener Organmetastasen und, per definitionem, disseminierte Hautmetastasen.

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Metastasentypen

Zahl der auswertbaren Fälle:	88
Davon entfallen auf	
Lokalrezidiv:	18
In-transit-Met.:	6
Reg. LK-Met.:	48
Fernmetastasen:	16

Tabelle 19: Metastasentypen in der Geschlechtsverteilung

Zahl der auswertbaren Fälle: 88

	Männer	Frauen	Männer : Frauen
Lokalrezidiv:	4	14	1 : 3,5
In-transit-Met.:	3	3	1 : 1
Reg.LK Met.:	23	25	1 : 1,08
Fernmet. :	8	8	1 : 1
	38	50	1 : 1,3

Tabelle 20: Metastasentyp nach Art des Primärtumors

Zahl der auswertbaren Fälle: 80

	SSM	NM	LMM
Lokalrezidiv:	2	11	5
In-transit-Met.:	1	4	2
Reg.LK Met.:	8	29	5
Fernmet.:	3	9	1
	14	53	13

Tabelle 21: Metastasentypen nach Lokalisation des Primärtumors

Zahl der auswertbaren Fälle: 84

	Kopf/Hals	St.dors.	St.v.	O.Extr.	U.Extr.
Lokalrez.	4	2	0	2	9
In-transit:	2	1	0	0	2
Reg.LK-Met.:	5	12	9	6	15
Fernmet.	3	4	4	3	1

Tabelle 22: Metastasentyp nach histologischer Eindringtiefe des Primärtumors

Zahl der auswertbaren Fälle: 80

Level	I	II	III	IV	V
Lokalrez.:	0	2	4	10	2
In-transit:	0	2	0	2	1
Reg.LK-Met.:	0	2	18	17	5
Fernmet.:	0	2	3	8	2

Tabelle 23: Metastasentyp nach Tumordicke

Zahl der auswertbaren Fälle: 80

	<0,76 mm	>0,76-1,5 mm	>1,5-3,0 mm	>3,0 mm
Lokalrez.:	1	1	9	6
In-trasit:	1	1	2	2
Reg.LK-Met.:	1	2	16	25
Fernmet.:	-	2	3	8

7.4. Diskussion

Eindeutig bevorzugter Metastasentyp ist die regionäre Lymphknotenmetastase mit 54,5 % der Fälle (immer bezogen auf das Erstereignis der Remanifestation), gefolgt von einer annähernd gleichen Anzahl von Lokalrezidiven und Fernmetastasen (20,5 % bezw. 18 %). Nur 6,8 % der Remanifestationen waren in-transit-Metastasen.

Das Verhältnis Männer : Frauen, das bei der Gesamtzahl der auswertbaren Fälle bei 1 : 1,3 lag, verschob sich für die Lokalrezidive auf 1 : 3,5 und blieb bei den drei anderen Metastasentypen annähernd bei 1 : 1.

Einfluß der Lokalisation des Primärtumors auf den Metastasentyp: Maligne Melanome der unteren Extremität zeigen vor allem regionäre Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive. Melanome des Rumpfes zeigen entsprechend den vorgegebenen Abflußwegen tiefe Lymphknotenmetastasen. Bei den Melanomen des Kopf- und Halsbereiches sind alle Metastasentypen fast gleichstark vertreten.

Einfluß der histologischen Eindringtiefe des Primärtumors auf den Metastasentyp: Die Annahme, daß ein Primärtumor, der bereits Level IV oder V erreicht hat, eher Organmetastasen bildet, wird nicht bestätigt.

Anders ausgedrückt: Ein Primärtumor jeden Levels (ausgenommen Level I) kann mit der gleichen Wahrscheinlichkeit Lokalrezidive , In-transit-Metastasen, regionäre Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen bilden - natürlich entsprechend der oben genannten prozentualen Häufigkeit der einzelnen Metastasentypen.

Einfluß der Tumordicke auf den Metastasentyp:

Fernmetastasen wurden bei einer Dicke des Primärtumors unter 0,76 mm überhaupt nicht beobachtet. Alle anderen Metastasentypen treten bis zu einer Tumordicke von 1,5 mm nur vereinzelt auf. Erst bei einer Dicke von 1,5 - 3 mm zeigen sich massiv Lymphknotenmetastasen (in 20 % der Fälle). Auch die Zahl der Lokalrezidive nimmt deutlich zu (11,25 %). Bei einer Tumordicke von $>$ 3,0 mm ist die Zahl der regionären Lymphknotenmetastasen bereits auf 31,25 % angestiegen.

8. ZEITVERTEILUNG DER REMANIFESTATIONEN

8.1. Früherkennung

Das Schicksal eines Kranken mit malignem Melanom wird bestimmt durch ein möglichst frühzeitiges Erkennen des Krankheitsbildes.

Aus einer Studie der Hautklinik Stuttgart (38) geht hervor, daß die Früherkennung im letzten Jahrzehnt nicht wesentlich verbessert wurde: "Die an 488 histologischen Präparaten bestimmten Eindringtiefen (Level I - V) gaben keinen Anlaß zu der Aussage, daß im Laufe der Jahre 1968 - 1978 die Früherkennung verbessert werden konnte."

8.2. Durchschnittliche Überlebenszeit nach Erstbehandlung

Die bereits eingetretene Metastasierung bestimmt die Prognose. Bei dem derzeitigen operativen Vorgehen (Vollnarkose, große Sicherheitszone, minimale Traumatisierung des Gewebes) ist eine intraoperative Streuung der Tumorzellen weniger wahrscheinlich als die Möglichkeit, daß diese Tumorzellversprengungen bereits vor Therapiebeginn in der Tumorumgebung und/oder in den regionalen Lymphknoten vorhanden waren (41).

> Bei 59 an metastasierendem Melanom verstorbenen Patienten betrug die durchschnittliche Überlebenszeit nach der Primäroperation: 24,3 Monate.

8.3. Zeitliche Metastasierungsmuster

Eine Auflistung der postoperativen Zeitspannen bis zum ersten Auftreten von Metastasen ergibt folgende zeitliche Metastasierungsmuster:

Tabelle 24: Medianes postoperatives Zeitintervall bis zur ersten Remanifestation in der Geschlechtsverteilung

Zahl der auswertbaren Fälle: 73

	Zeitintervall in Monaten
Männer	15,91
Frauen	13,13

Tabelle 25: Medianes postoperatives Zeitintervall bis zur ersten Remanifestation bei den verschiedenen Metastasentypen

	Zeitintervall in Monaten
Lokalrezidiv	13,9
In-transit	34,4
Reg. LK-Met.	11,2
Fernmet.	16,7

Tabelle 26: Medianes postoperatives Zeitintervall bis zur ersten Remanifestation nach dem klinischen Typ des Primärtumors

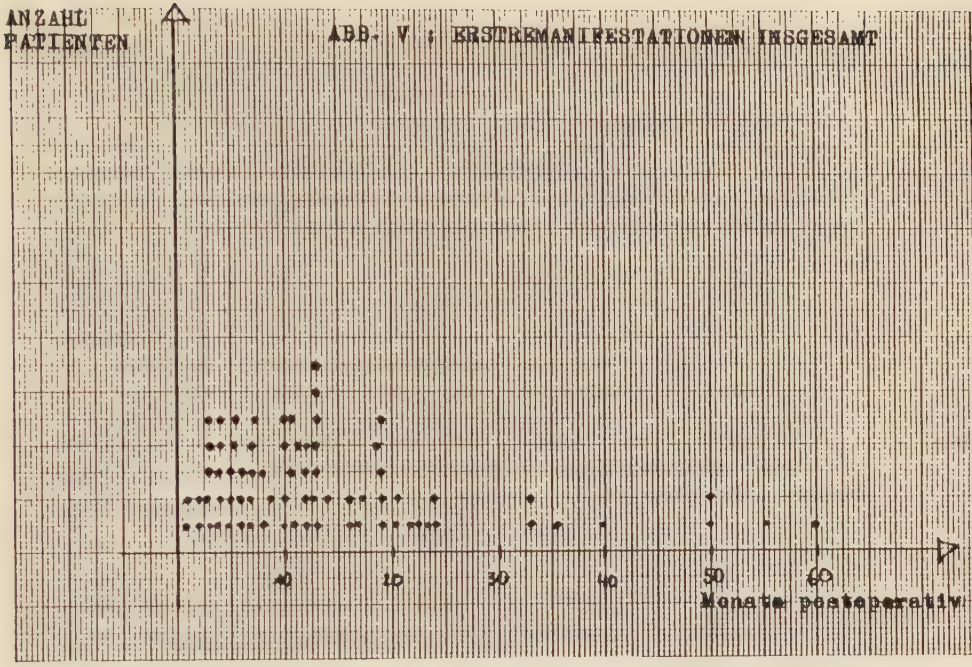
	Zeitintervall in Monaten
SSM	22
NM	13,6
LMM	15,8

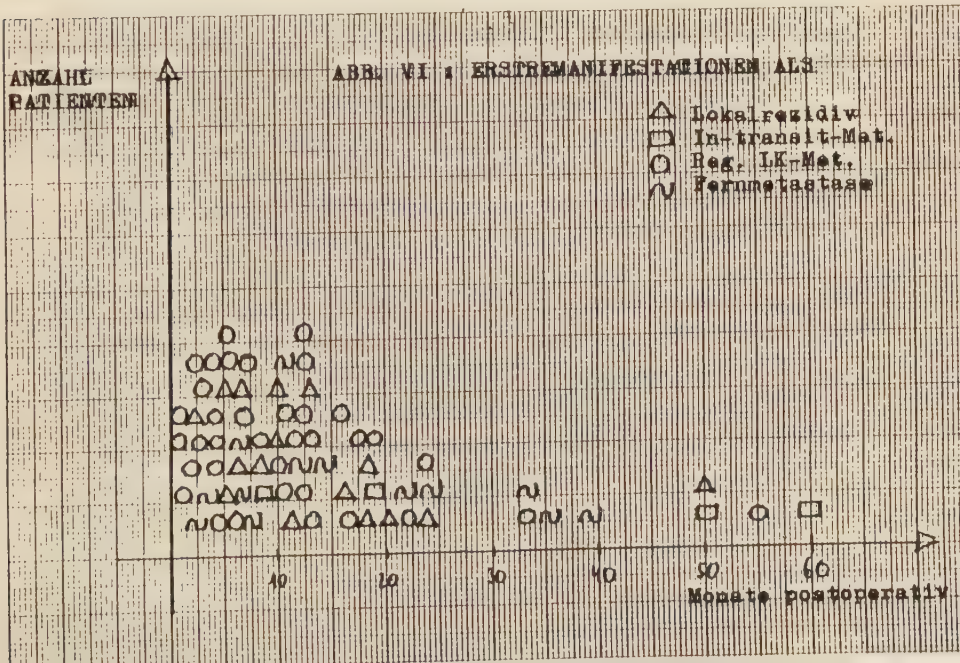
Tabelle 27: Medianes postoperatives Zeitintervall bis zur ersten Remanifestation nach der histologischen Eindringtiefe

	Zeitintervall in Monaten
Level II	12,45
Level III	14,9
Level IV	16,56
Level V	12,1

Tabelle 28: Medianes postoperatives Zeitintervall bis zur ersten Remanifestation nach der Lokalisation des Primärtumors

	Zeitintervall in Monaten
Kopf/Hals	14,84
Stamm dorsal	16,85
Stamm ventral	8,68
Ob. Extrem.	9,17
Unt. Extrem.	17,07


ANZAHL
PATIENTEN
ABB. V : ERSTREMANIFESTATIONEN INSGESAMT
10
20
30
40
50
60
Monate postoperativ


ANZAHL
PATIENTEN
ABB. VI : ERSTREMANIFESTATIONEN ALS
Lokalrezidiv
In-transit-Met.
Reg. LK-Met.
Fernmetastase
10
20
30
40
50
60
Monate postoperativ

8.4. Diskussion

Für die Erstmanifestationen insgesamt gesehen läßt sich sagen, daß 71 % der Erstmanifestationen innerhalb der ersten 15 postoperativen Monate aufgetreten sind. Innerhalb der ersten 24 Monate waren es 87 %.

Die längste postoperative Zeitspanne, die bis zum Auftreten einer Metastase verstrich, waren 60 Monate, dabei handelte es sich interessanterweise um eine In-transit-Metastase.

Aus Abb. VI ist ersichtlich, daß sich die Erstremanifestationen innerhalb der ersten 15 Monate gleichmäßig auf alle Metastasentypen verteilen. Bereits nach zwei Monaten können Fernmetastasen als Erstereignis auftreten.

Die medianen postoperativen Zeitintervalle bis zur ersten Remanifestation zeigen keine Unterschiede bei Männern und Frauen.

Hinsichtlich der Metastasentypen ergibt sich wider Erwarten ein längeres Zeitintervall bis zum Auftreten von In-transit-Metastasen, wohingegen die anderen drei Metastasentypen annähernd gleich lange Intervalle aufweisen.

Das mediane postoperative Zeitintervall bis zum Auftreten einer Metastase ist beim Superficial Spreading Melanom (SSM) mit 22 Monaten deutlich länger als beim NM und beim LMM (mit 13,6 bezw. 15,8 Monate).

Bei einer Lokalisation des Primärtumors an der oberen Extremität oder am ventralen Stamm ist das Zeitintervall, das bis zum Metastasenauftritt verstreicht, ungefähr halb so lang wie bei einer Lokalisation am Kopf, an der unteren Extremität oder am Rücken.

9 METASTASIERUNGSWEGE

Das zuverlässigste Kennzeichen bösartiger Tumoren ist die Fähigkeit zur Bildung von Tochtergeschwülsten. "Metastasierung" bedeutet die diskontinuierliche Ausbreitung eines malignen Tumors im Organismus. Eine Metastase ist eine lokale Absiedlung und Proliferation von Tumorzellen, welche lymphogen, hämatogen oder auf anderem Wege im Organismus verbreitet wurden (22).

Die Verschleppung von Tumorzellen erfolgt im Prinzip nach den gleichen Gesetzmäßigkeiten wie die Thromboembolie. Hämodynamische Faktoren bestimmen also die Lokalisation von Tumormetastasen. Darauf beruhen die von Walther definierten vier hämatogenen Metastasierungstypen: Lungen-Typus, Leber-Typus, Hohlvenen-Typus, Pfortader-Typus (70).

Der Metastasierungsverlauf von der ersten Remanifestation des malignen Melanoms bis zur Fernmetastase, bezw. disseminierten Hautmetastase ist für Klinik und Prognose von entscheidender Bedeutung.

Aus Tabelle 18 (S.32) dieser Arbeit geht hervor, welche Metastasentypen jeweils für das Erstereignis verantwortlich sind. Es ergibt sich folgende prozentuale Häufigkeitsverteilung für die Erstremanifestation.

Lokalrezidive:	20,45 %	(18)
In-transit-Met.:	6,81 %	(6)
Reg.LK Met.:	54,54 %	(48)
Fernmetastasen:	18,18 %	(16)

1. Weiterer Metastasierungsverlauf beim Lokalrezidiv:
   Ein Lokalrezidiv als erste Remanifestation trat auf bei 18 Patienten. Von diesen 18 Patienten mit Lokalrecidiv blieben 5 bis Ende 1982 erscheinungsfrei.

Ein Patient entwickelte als Folgemetastase eine In-transit-Metastase und blieb dann ebenfalls erscheinungsfrei.

Bei vier Fällen zeigten sich ein oder mehrere weitere Lokalrezidive, von denen drei Patienten dann Fernmetastasen bildeten. Ein Patient blieb nach mehreren Lokalrezidiven 5 Jahre erscheinungsfrei.

Bei 7 Patienten war die zweite Remanifestation eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen, diese Patienten entwickelten alle in der Folgezeit Fernmetastasen.

Bei einem Patienten bildete sich nach dem Lokalrezidiv eine Fernmetastase (Hirnmetastase).

2. Weiterer Metastasierungsverlauf bei In-transit-Metastasen:
Eine In-transit-Metastase als erste Remanifestation trat bei 6 Patienten auf. Von diesen 6 Patienten blieb einer sechs Jahre erscheinungsfrei.
Ein Patient bekam weitere 2 In-transit-Metastasen und später Hirnmetastasen.
Ein Patient bekam eine 2. In-transit-Metastase und blieb dann erscheinungsfrei.
Ein Patient entwickelte nach der In-transit-Metastase Retro-peritoneal- und Pankreasmetastasen.
Bei zwei Patienten traten Lymphknotenmetastasen als zweite Remanifestation auf.

3. Weiterer Metastasierungsverlauf bei regionären Lymphknotenmetastasen:
Eine Lymphknotenmetastase als Erstereignis fand sich bei 48 Patienten.
Bei 15 Patienten mit einer regionären Lymphknotenmetastase bildeten sich weitere Lymphknotenmetastasen und danach Fernmetastasen.

Bei 23 Patienten entwickelten sich bereits nach einer regionären Lymphknotenmetastase Fernmetastasen.
Bei 4 Patienten traten nach den Lymphknotenmetastasen noch Lokalrezidive auf, bei einem eine In-transit-Metastase.
Fünf Patienten blieben nach der operativen Entfernung einer Lymphknotenmetastase 3 - 5 Jahre erscheinungsfrei.

9.1. Diskussion

Folgender Metastasierungsablauf wäre beim malignen Melanom, gemäß der primär lymphogenen Metastasierung und unter Berücksichtigung des Cava-Typus zu erwarten:
Nach Einbruch der Tumorzellen des Primärtumors in die Lymphbahnen (In-transit-Met.) Ansiedelung in den ersten Lymphknotenstationen (Reg. LK-Met.). Über die großen Lymphgefäße (v.a. Ductus thoracicus) gelangen die Tumorzellen dann in die Vena cava und anschließend in die Lunge. Von dort erfolgt die allgemeine hämatogene Dissemination (7). Beim malignen Melanom hingegen gehörte dieser Metastasierungsweg eher zu den Ausnahmen.
In den meisten Fällen erwies sich der Verlauf als unberechenbarer: ein bis zwei Lymphknotenstationen wurden übersprungen; In-transit-Metastasen bezw. Lokalrezidive traten zeitlich nach den Lymphknotenmetastasen auf.

Häufigster Metastasierungsweg war:
mehrere regionäre Lymphknotenmetastasen ----> Fernmetastasen (21 Patienten).

10 ZUSAMMENFASSUNG

An 109 Patienten der Tübinger Hautklinik, die in dem Zeitraum vom 1.1.1975 - 31.12.1979 an metastasierendem Melanom erkrankt waren,wurden mehrere Faktoren auf ihre prognostische Bedeutung und zur Gewinnung eines Metastasierungsmusters des malignen Melanoms untersucht.

1. Alter bei Erstbehandlung

Das Manifestationsalter erstreckt sich bei den Frauen von der 2. bis zur 9. Lebensdekade, bei den Männern von der 3. bis zur 8. Lebensdekade. Dabei ergab sich bei den Männern angenähert eine zweigipfelige Gauß'sche Glockenkurve mit Scheiteln beim 41. - 50., sowie beim 61. - 70. Lebensjahr. Bei den Frauen war die Altersverteilung wesentlich breiter gestreut mit einem Gipfel beim 21. - 30 Lebensjahr.

2. Geschlecht

Es ergab sich keine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts für das metastasierende Melanom.

3. Klinischer Typ des Primärtumors beim metastasierenden Melanom

Es zeigt sich eine deutliche Dominanz des modulären Melanoms (67,7 %), welches in jedem Lebensjahrzehnt häufiger ist als das SSM und das LMM. Die Verteilung der Häufigkeitstendenzen nach Geschlechtern getrennt zeigt annähernd die gleichen Werte für Männer und Frauen bei den drei Melanomtypen.
Die sonst in der Literatur beschriebene Altersverteilung der Melanomtypen trifft auf das metastasierende Melanom nicht zu.

4. Lokalisation des Primärtumors

Die in der Literatur gefundenen lokalisatorischen Schwerpunkte des malignen Melanoms bestätigen sich beim bereits metastasierten Melanom - allerdings in weniger starker Ausprägung : Bei den Frauen zeigt sich ein Schwerpunkt der Lokalisation an der unteren Extremität, bei den Männern am Rücken.

5. Mikrostadien nach Mihm und Clark

Beim bereits metastasierten Melanom weist der Primärtumor in 49 % der Fälle das Mikrostadium IV und in 30 % der Fälle das Mikrostadium III auf.
Bei der Verteilung auf die Geschlechter ergeben sich hinsichtlich der Mikrostadien keine Unterschiede. Bei der Aufschlüsselung nach dem klinischen Typ zeigen sich bei allen drei Typen überwiegend Level IV und Level III.
Bei einer Lokalisation im Kopf/Halsbereich und an der unteren Extremität findet sich überwiegend Level IV, bei einer Lokalisation am Stamm und an der oberen Extremität überwiegens Level III.

6. Tumordicke nach Breslow

Über 88 % der Fälle liegen in den beiden oberen Bereichen der Tumordicke von 1,5 mm an aufwärts. Im untersten Bereich ($<$ 0,76 mm) sind es nur 3,7 % und im Bereich von 0,76 - 1,5 mm sind es 7,5 %. Bei den Männern zeigen sich überwiegend große Tumordicken ($>$ 3,0 mm) des Primärtumors, bei den Frauen ist der Primärtumor am häufigsten $>$ 1,5 - 3,0 mm dick.

7. Metastasentypen

Deutlich bevorzugter Metastasentyp ist die regionäre Lymphknotenmetastase mit 54,5 % der Fälle. Die Anzahl der Lokalrezidive und Fernmetastasen ist annähernd gleich (20,5 % bezw. 18 %). Nur 6,8 % der Erstremanifestationen waren In-transit-Metastasen.

Bei den malignen Melanomen der unteren Extremität überwiegen regionäre Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive. Bei Melanomen im Kopf/Hals Bereich sind alle Metastasentypen fast gleich stark vertreten.

8. Zeitliches Metastasierungsmuster

71 % der Erstremanifestationen ereigneten sich innerhalb der ersten 15 postoperativen Monate, wobei alle Metastasentypen annähernd gleich stark beteiligt waren. Längstes postoperatives Zeitintervall: 60 Monate
Beim SSM ist das mediane postoperative Zeitintervall mit 22 Monaten deutlich länger als beim NM mit 13,6 Monaten und beim LMM mit 15,8 Monaten.

9. Metastasierungsweg

Der zu erwartende Metastasierungsablauf vom Lokalrezidiv über die Lymphknotenmetastase zur Fernmetastase zeigte sich bei 12 Patienten.
Häufigster Metastasierungsweg war:
mehrere Lymphknotenmetastasen --------> Fernmetastasen (21 Patienten)

11. LITERATURVERZEICHNIS

(1) BOOHER, R.J., PACK, G.T. — Malignant melanoma of the feet and hands. Rec. Adv. Surg. 42,: 1084 - 1121 (1957)

(2) BRAUN-FALCO, O. — Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht. Chirurg 45,: 345 - 356 (1974)

(3) BRESLOW, A. — Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann. Surg. 172,: 902 - 908 (1970)

(4) CLARK, W.H. — Classifikation of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and bioligic behaviour. Adv. Biol. Skin 8,: 620 - 646 (1967)

(5) CLARK, W.H. FROM, L. BERNARDINO, E.A. — The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res.29,: 705 - 726 (1969)

(6) COTTIER, H. — Pathogenese Springer Verlag (Berlin, Heidelberg) 1980: 225 - 232

(7) DAS GUPTA, T.K. — Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma: a five jear prospective study. Ann. Surg. 186,: 201 - 209 (1977)

(8) DAS GUPTA, T.K. BRASFIELD, R. — Metastatic melanoma: a clinico-pathological study. Cancer 17,: 1323 - 1339 (1964)

(9) EINHORN, L.H.
BURGESS, M.A.
VALLEJOS, C.

Prognostic correlations and response to treatment in advanced metastatic malignant melanoma.

Cancer Res. 34,: 1955 - 2004, (1974)

(10) EPSTEIN, E.
BRAGG, K.
LINDEN, G.

Biopsy and prognosis of malignant melanoma.

J. Amer. med. Ass. 208,: 1369 (1969)

(11) FORTNER, J.G.
BOOHER, R.J.
PACK, G.T.

Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients.

Surgery 55,: 484 - 495 (1964)

(12) GARTMANN, H.

Pigmentgeschwülste der Haut in: Bode/Korting

Haut- und Geschlechtskrankheiten Band II

Fischer (Stuttgart) 1970

(13) GARTMANN, H.

Das maligne Melanom - Frühdiagnose und therapeutische Aussichten.

Med. Welt 27,: 1952 - 1956 (1976)

(14) GARTMANN, H.

Therapie des malignen Melanoms.

Dtsch. med. Wschr. 97.: 1305 - 1307 (1972)

(15) GARTMANN, H.

Neue Aspekte für die Praxis auf dem Gebiet der Nomenklatur von Hauttumoren

Derm. u. Kosmet 21,: 141 - 146 (1980)

(16) GARTMANN, H.

Therapie des Malignen Melanoms.

Dtsch. med. Wschr. 97,: 1305 - 1307 (1972)

(17) GARTMANN, H.
LISCHKA, G.

Maligner blauer Naevus.

Hautarzt 23,: 175 - 178 (1972)

(18) GARTMANN, H.
TRITSCH, H.
Bedeutung feingeweblicher Befunde für die Prognose des malignen Melanoms.
Dtsch. med. Wschr. 97,: 857 - 859 (1972)

(19) GOLDSMITH, H.S.
SHAH, J.P.
KIM, D.-H.
Prognostic significance of lymph node dissection in the treatment of malignant melanoma.
Cancer 26,: 606 - 609 (1970)

(20) GROND, K.
Zur Prognose des Melanomalignoms.
Z. Hautkr. 54,: 559 - 570 (1979)

(21) HAUSS, H.
PROPPE, A.
Melanomalignom, Lokalisation und Geschlecht
Arch. Derm. Forsch. 244,: 193 - 195 (1972)

(22) HEIMPEL, H.
HERFARTH, Ch.
SCHREML, W.
Metastasen.
Huber, Bern (1980)

(23) HEITE, H.-J.
Methodik der Datensammlung und Struktur des ausgewerteten Krankengutes am malignen Melanom.
Arch. Derm. Forsch. 244,: 186 - 193 (1972)

(24) HEITE, H.-J.
Melanomalignom. Prognose anhand der Absterbekurve in Abhängigkeit von Irritation, Wachstum und Oberflächengestalt des Primärherdes.
Arch. Derm. Forsch. 244,: 183 - 217 (1972)

(25) HERMANEK, P.
HORNSTEIN, O.P.
TONAK, J.
WEIDNER, F.
Malignes Melanom. Invasionstiefe und Melanomtyp.
Beitr. Path. Anat. 157,: 269 - 282 (1976)

(26) HERMANN, W.P.
Melanom und Sonnenstrahlen.
Dtsch. med. Wschr. 103,: 1155 - 1156 (1978)

(27) HERRMANN, W.P.
TRITSCH, H.
Behandlung von Melanom Metastasen mit Pockenlymphe und Freud'schem Adjuvans.
Dtsch. Ärztebl. 67,: 2117 (1970)

(28) HERRMANN, W.P.
TRITSCH, H.
GARTMANN, H.
Rückbildung von Melanom-Metastasen mit Pockenlymphe und Freud'schem Adjuvans.
Hautarzt 21,: 181 (1970)

(29) HERZBERG, J.J.
Das Verhalten der cutanen Lymphgefäße beim malignen Melanom.
Arch. klin. exp. Derm. 220,: 129 - 141 (1964)

(30) HOLMES, E.C.
CLARK, W.
MORTON, D.L.
Regional lymph node metastases and the level of invasion of the primary.
Cancer 37,: 199 (1976)

(31) HORNSTEIN, O.P.
Therapie und Prognose des malignen Melanoms.
Fortschr. Med. 90,: 1087 - 1090 (1972)

(32) HUVOS, A.G.
SHAH, J.P.
MIKE, V.
Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma.
A comparative study of long term and short term survivors.
Human Path. 5,: 347 - 357 (1974)

(33) ILLIG, L.
PAUL, E.
Grundsätzliches zur Klinik und Histologie des malignen Melanoms
Med. Welt 25,: 1017 - 1027 (1974)

(34) JOHNSON, R.E.
Occult lymphatic metastases in malignant melanoma of the skin.
Ann. surg. 146,: 931 - 936 (1957)

(35) JUNG, E.G.
BERSCH, A.
KÖHLER, C.
Lichtexposition und Lokalisation.
Arch. Derm. Forsch. 244,: 195 - 200 (1972)

(36) KALKOFF, K.W.
KÜHNL - PETZOLD, C.
Zur Abgrenzung der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuihl vom superficial spreading Melanoma und zur Klassifizierung der Malanome.
Hautarzt 24,: 463 - 469 (1973)

(37) KLOSTERMANN, G.F.
Zur Frage der multizentrischen Entstehung beim malignen Melanom.
Arch. klin. exp. Derm. 215,: 379 - 388 (1962)

(38) KNOTH, W.
SCHAMBACHER, U.
SCHMID, M.
Beitrag zum malignen Melanom.
ÄBw 7,: 440 - 450 (1980)

(39) KÜHNL - PETZOLD, C.
Superficial spreading melanoma histological findings and problems of differentiation.
Arch. Derm. Forsch. 250,: 309 - 321 (1974)

(40) LEWIS, M.G.
Möglichkeiten der Immuntherapie beim malignen Melanom.
Hautarzt 29,: 619 - 624 (1978)

(41) LUKACS, S.
BRAUN-FALCO, O.
TROTT, K.-R.
HUG, O.
Rezidivmuster bei chirurgisch behandelten primären Melanomen der Haut.
Münch. med. Wschr. 119,: 279 - 282 (1977)

(42) MACHER, E.
Was leisten Chemotherapie und Immuntherapie des malignen Melanoms?
Therapiewoche 27,: 7415 - 7418 (1977)

(43) MC DONALD, E.J.
The epidemiology of melanoma.
Ann. New Jork Acad. Science 100,: 4 - 15 (1963)

(44) MC GOVERN, V.J.
The classification of melanoma and its relationship with prognosis.
Pathologie 2,: 85 - 98 (1970)

(45) MC LEOD, R.
DAVIS, N.C.
HERRON, J.J.
A retrospective survey of 498 patients with malignant melanoma.
Surg. Gynec. Obstet 126,: 99 - 108 (1968)

(46) MC NEER, G.
DAS GUPTA, T.
Life history of malignant melanoma.
Amer. J. Roentgenol. 93,: 686 - 694 (1967)

(47) MC NEER, G.
DAS GUPTA, T.
Prognosis in malignant melanoma.
Surgery 56,: 512 - 518 (1964)

(48) Miescher, G.
Über Klinik und Therapie der Melanome.
Arch. klin. eyp. Derm. 200,: 215 - 238 (1955)

(49) MIHM, M.C.
CLARK, W.H.
Sem. Oncol. 2,: 105 (1975)

(50) Morishima, T.
ISHIKAWA, T.
ENDO, M.
Pagetoid melignant melanoma and lentigo maligna melanoma of toe
Arch. Dermatol. Res. 262,: 275 - 283 (1978)

(51) MUNDTH, E.D.
GURALNICK, E.A.
BAKER, J.W.
Malignant melanoma: A clinical study of 427 casis.
Ann. Surg. 162,: 15 - 28 (1965)

(52) NAGEL, G.A.
Anhaltspunkte für Tumorimmunität beim malignen Melanom des Menschen.
Schweiz. med. Wschr. 100,: 995 (1970)

(53) PACK, G.T.
End results in the treatment of malignant melanoma. A later report.
Surgery 46,: 447 (1959)

(54) PACK, G.T.
GERBER, D.M.
SCHARNAGEL, J.
End results in the treatment of malignant melanoma.
Ann. Surg. 136,: 905 - 911 (1952)

(55) PACK, G.T.
LENSON, N.
GERBER, D.M.
Die Verteilung der Zell- naevi und der Melanome.
Arch. Surg. 65,: 862 - 870 (1952)

(56) PATE, J.K.
DIDOLKAR, M.S.
PICKREN, J.W.
MOORE, R.H.
Metastatic pattern of malignant melanoma.
A study of 216 autopsy cases.
Amer. J. Surg. 135,: 807 - 810 (1978)

(57) FATER, H.H.
DEUTSCHMANN, K.E.M.
DEICHER, H.
Das maligne Melanom aus onkologisch - chirurgischer Sicht.
Therapiewoche 29,: 5410 - 5420 (1979)

(58) SCHNYDER, U.W.
Zur Prognose des Malignen Melanoms.
Schweiz. Med. Wschr. 100,: 963 (1970)

(59) SCHNYDER, U.W.
GOOS, M.
RIDERER, K.
Superficial spreading melanoma.
Dtsch. med. Wschr. 98,: 1899 - 1901 (1973)

(60) STARK, H.
Zur Therapie Melanomalignome anhand von 141 nachkontrollierten, determinierten Melanomen (Std.I).
Schweiz. med. Wschr. 98,: 1552 - 1561 (1968)

(61) STEIGLEDER, G.K.
GARTMANN, H.
Malignes Melanom: Hinweise zu Diagnostik und für die Praxis.
Diagnostik 7,: 220 - 228 (1974)

(62) STEIGLEDER, G.K.
KLEINE, W.
Vertikaler Durchmesser (Dicke) und Prognose beim malignen Melanom.
Z. Hautkr. 52,: 969 - 972 (1978)

(63) STEIN, G.
Zur Therapie des malignen Melanoms.
Fortschr. Med. 93,: 1060 - 1065 (1975)

(64) STORK, H.
Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms.
Hautarzt 21,: 187 - 194 (1970)

(65) SURGARBAKER, E.V.
MC BRIDE, C.M.
Melanoma of the trunk: the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis.
Surgery 80,: 22 - 30 (1976)

(66) THIES, W.
SCHEROWSKY, U.
Prognose des malignen Melanoms in Abhängigkeit vom Entstehungsmodus.
Arch. Derm. Forsch. 244,: 210 - 214 (1972)

(67) TRITSCH, H.
Onkolyse bei Melanom-Lymphknotenmetastasen.
Dtsch. med. Wschr. 95,: 2432 (1970)

(68) TRITSCH, H.
Dermale Reaktionen auf Melanom-Autohomogenate.
Hautarzt 21,: 258 (1970)

(69) VERONESI, U.
CASCINELLI, N.
PREDA, F.
Prognosis of malignant melanom according to regional metastases.
Amer. J. Roentgen 111,: 301 - 309 (1971)

(70) WALTHER, H,E.
Krebsmetastasen.
Benno Schwabe Verlag (Basel) (1948)

(71) WEIDNER, F.
HORNSTEIN, O.P.
Das Problem der regionalen Lymphknoten-Metastasierung beim malignen Melanom.
Arch. Derm. Forsch. 245,: 50 - 62 (1972)

(72) WEIDNER, F.
HORNSTEIN, O.P.
HERMANEK, P.
WUTZ, G.
Early metastases in regional lymph nodes and prognosis of malignant melanoma.
Arch. Derm. Forsch. 256,: 167 - 177 (1976)

(73) WEIDNER, F.
TONAK, J.
Das maligne Melanom der Haut.
perimed Fachbuch - Verlagsgesellschaft m.b.H. (Erlangen) 1981

(74) WEISSLEDER, H.
PFANNENSTIEL, P.
Endolymphatische Therapie beim Melanom mit Radioisotopen.
Hautarzt 23,: 234 (1972)

atient Nr./Dat. Primärop.	Lokalisation PT	Klin. Typ	Level	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Reg.LK-Met.	Fernmeastase	weiterer Verlauf
1 2/75	re. Ferse	NM	IV	2,94	4 Mon. 3 Wochen	—	—	6/75 re.O.Sch. 10/75 re.Leiste 12/75 oberh.r.L.	2/76 generäl. Organmet.	gest.5/76
2 6/75	li.U.Sch.	SSM	IV	4,0	Patient zu weiteren Kontrolluntersuchungen nicht erschienen					
3 8/75	li.Schulterbl.	NM	IV	3,10	3 J.3 Mo.3 Wo.	—	—	—	12/78 Lunge 3/79 dissem. Haut	gest.10/79
4 6/75	li.Wange	LMM	IV	1,98	1 J. 6 Mo.	—	—	12/76 submental		bis 5/82 frei
5 1/75	Hinterkopf + Stirn -	NM	IV	2,37	Stadium II	—	1/75 Stad.II Hinterkopf	4/77 retromand. 8/77 re supracl.	8/77 Sternum Tib. Lunge, Pleura,Skelett	gest.1/78
6 10/75	li.infraclav.	SSM	III	1,6	2 J.	—	—	10/77 li.Axilla	10/80: 2.Melan. am Rücken	(Ulm) bis Ende 81 frei
7 8/75	li. scapula	NM	III	5,5	4 J. 7 Mo. 1 Wo.	—	—	3/80 li.Axilla	3/80 Peritoneal-melanose + Lunge	gest.4/80
8 7/75	re.Unterarm	LMM	IV	1,74	1 J. 4 Mo. 3 Wo.	—	—	12/76 re.Axilla	1/78 Hirn	gest.2/78
9 10/75	re.Hüfte	NM	IV	3,99	1 J. 1 Mo.	—	—	bds. 11/76 Leisten	4/78 li.Axilla 7/78 Hirn	gest.8/78
10 9/75	li. Ferse	LMM	V	—	4 J. 2 Mo.	—	11/79 Stumpf + LK	2/80 li.Leiste	11/81 li.U.Bauch 12/81 Becken 3/82 Leber	gest.2/83
11 7/75	li.parastern-	—	V	.—	3 Mo.	—	—	—	10/75 Pleuritis carcin. + Bauchhöhle	gest.11/7
12 7/75	Gaumenwinkel	SSM	—	5,5	Patient zu weiteren Kontrolluntersuchungen nicht erschienen					
13 2/75	re. Wade	NM	IV	3,67		—	—	3/76 re.Leiste 12/77 re.Leiste	12/77 kl.Becken re.	

Nr./Dat. Primärop.	Lokalisation PT	Klin. Typ	Level	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Re.LK-Met.	Fernmetastase	weiterer Verlauf
14 4/75	re. U.Arm	NM	IV	-	(Stadium II)	--	--	4/75 Stad.II re.Axilla	7/75 Haut 6/76 Lunge	gest.9/76
15 12/75	li.mittlere Axillarlinie	NM	III	1,83	(Stadium II)	--	--	12/75 Stad.II li.Axilla	--	bis 11/82 frei
16 2/75	Stamm dorsal	--	--	--	(Stadium II)	--	--	2/75 Stad.II Axilla	--	gest.3/75 nach OP ar. Lungenemb.
17 5/75	Stamm dorsal	SSM	III	0,89	2 J.	5/77	--	--	--	bis 10/82 frei
18 10/75	li.U.Schenkel	LMM	IV	5,74	1 J.	10/76	5/78 li. O.Schenkel	--	--	bis 3/83 frei
19 10/75	4. Zehe li.	NM	V	4,7	6 Mo. 3 Wo.	--	--	4/76 li.Leiste 8/76 li.Leiste	3/77 Hilus /bds. 4/77 supraclav. 4/77 Hirn	gest. 25.4.77
20 3/75	Stamm dorsal	LMM	IV	8,9	1 J. 4 Mo.	7/76	--	8/76	8/77 Lunge	gest.1/78
21 12/75	Stamm dorsal	NM	III	2,9	2 Mo.	--	--	2/76 li.Axilla	--	gest.8.5. 77
22 5/75	li.U.Schenkel	SSM	III	2,0	1 J. 11 Mo.1 Wo.	5/77	--	--	--	bis 8/82 frei
23 7/75	Stamm ventral	NM	III	2,16	4 Mo.	--	--	11/75 Axilla li. 1/76 " "	4/76 Bauchhaut	gest. 27.8.76
24 10/75	re.Wange	NM	IV	8,00	6 Mo.	--	--	4/76 Kiefer-winkel	--	bis 3/82 frei
25 6/75	li. Wange	NM	IV	1,55	1 J.8 Mo.2 Wo.	12/76	--	--	--	bis 1/83 frei
26 4/75	re.U.Schenkel	NM	IV	--	2 J.	--	4/77	--	--	bis 3/83 frei

Patient Nr./Dat. Primärop.	Lokalisation PT	Klin. Typ	Level	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Reg.LK-Met.	Fernmetastase	weiterer Verlauf
27 4/75	li. Hals	NM	IV	1,83	5 Mo.	9/76	—	—	—	bis 12/80 frei
28 11/75	li.U.Schenkel	SSM	IV	0,53	6 Mo.	—	5/76 Melanom - Clitoris	—	—	bis 1/83 frei
29 2/75	Stamm dorsal	NM	II	—	8 Mo. 3 Wo.	—	—	—	10/75 dissem. Haut	gest.12/77
30 1/75	li.U.Schenkel	amelan. Melanom	V	—	6 Mo.	7/75 7/76	—	—	12/76 Leber 1/77 Knochen	gest.12/77
31 4/75	subungual 4.Fi. li.	—	—	—	2 Mo.	—	—	6/75 li.Axilla 12/75 li.supra-clav.	—	gest. 19.11.76
32 7/75	li.U.Schenkel	NM	II	—	(Stadium II)	7/75 Stad.II 3/76	—	—	2/77 dissem. Haut + Skelett	gest. 10.3.77
33 4/75	2 Melanome I. re.Wade II.re.Schienb.	NM	beide IV	I. 6,35 II.1,96	(Stadium II)	—	—	4/75 Stad.II re. Leiste	—	gest 8.7. 75,andere Ursache
34 1/75	re.U.Schenkel	—	—		(Stadium II)	—	—	1/75 Stad.II re.Leiste	—	bis 7/81 frei
35 9/76	li.Schulter	LMM	III	1,40	6 Mo. 3 Wo.	—	—	—	5/77 Lunge + Intest	gest. 19.7.77
36 3/76	re.O.Schenkel	SSM	IV	2,15	2 J. 7 Mo.	10/78	—	—	—	bis 1/83 frei
37 10/76	li.Augen-braue	NM	IV	—	11 Mo.	—	—	9/77 Hals 12/77 li. Axilla	—	gest.30.. 80 an Herzvers.
38 3/76	Rima ani	NM	IV	3,1	10 Mo.	—	—	1/77 li.Leiste	9/77 Knochen	gest. 2.1.78
39 3/76	re.O.Schenkel	NM	III	3,14	3 J.7 Mo.1 Wo.	—	10/79 re.O.Sch. 4/80 " " 9/80 " "	—	7/81 Hirn	gest.6/82

Patient Nr./Dat. Primärop.	Lokalisation PT	Klin. Typ	Level	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Reg.LK-Met.	Fernmetastase	weiterer Verlauf
40 12/76	Glabelle	LMM	II	0,737	(Stadium II)	--	--	12/76 Stad.II Hals re. 2/77 submand.	--	bis 11/82 frei
41 5/76	li. Bindehaut	NM	II	1,3	1 J. 7 Mo.	--	1/78	--	--	bis 12/8? frei
42 ?/76	Stamm dorsal	Juv. Mel.	--	--	4 Mo. 3 Wo.	--	--	5/76 li.Axilla 6/77 li.Axilla 11/77 li.Axilla	6/78 Mamma li.	gest. ??.12.??
43 2/76	Thorax li.	NM	III	--	8 Mo.	--	--	10/76 li.Axilla	+ Mamma	gest. 10.2.??
44 5/76	Oberbauch	NM	II	--	6 Mo.	--	--	--	11/76 Leber, Milz	gest. 3.12.76
45 8/76	re. oben peravertebral	NM	III	1,97	1 J. 9 Mo. 3 Wo.	--	--	--	6/78 Lunge	gest.8/?8
46 2/76	Bauchdecke	--	--	--	2 J.	7/79	--	--	8/78 Mamma	gest. 25.2.81
47 3/76	re.Schläfe	NM	IV	3,03	7 Mo.	--	--	--	10/76 Lunge 11/76 dissem. Haut	gest. 2.12.76
48 PT unbekannt		--	--	--	(Stadium II)	--	--	5/76 lat.Hals 10/77 re.Axilla 10/77 li.Leiste	--	gest. 24.8.78
49 2/76	li. Fußrücken	NM	IV	--	(Stadium II)	-	--	2/76 Stad.II li.Leiste	--	gest.6.5.? an Alters-schw.
50	Stamm dorsal				Patient zu weiteren Kontrolluntersuchungen nicht erschienen					
51 7/76	re. Tibia	NM	III	--	1 J. 5 Mo. 3 Wo.	2.5/78 3 x lokalrez.	--	--	--	bis 3/82 frei
52 7/76	li.Fußrücken	??	IV	1,08	(Stadium II)	7/76 Stad.II	--	--	7/77 dissem.Haut 11/78 Lunge	gest. 4.7.79

atient Nr./Dat. Primäropr.	Lokalisation PT	Klin. Typ	Level	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Reg.LK-Met.	Fernmeastase	weiterer Verlauf
53 8/76	li.U.Schenkel	SSM	IV	2,51	5 J.	—	7/81 li.Knie 10/82 li.Knie	—	—	bis 1/83 frei
54 9/76	re. Crista iliaca	NM	IV	3,7	3 Mo. 3 Wo.	—	—	1/77 re.Leiste	12/77 Leber	gest. 19.3.78
55 6/76	li. Großzehe	NM	IV	—	4 J. 2 Mo. 2 Wo	8/80	—	1/81 re.Axilla	1/81 dissem. Haut 2/82 re.Ciliark	?
56 9/77	li. Wange	LMM	IV	2,43	1 J. 5 Mo. 1 Wo	3/79	—	—	—	?
57 12/77	re.Oberarm	NM	II	10,7	1 J. 2 Mo.	—	—	—	2/79 Lunge 1/81 Hirn	gest.7/81
58 2/77	subnuchal	SSm	IV	7,44	2 J.11Mo. 2 Wo.	—	—	—	2/80 Lunge, Leber + Skelett	gest. 20.4.80
59 3/77	re.Wade	SSM	IV	8,6	4 Mo.	—	—	7/77 re.Leiste	10/77 Leber	gest 21.8.78
60 4/77	unterhalb li. Scapula	SSM	IV	2,6	1 J. 1 Mo.	—	—	5/78 li.Axilla	7/78 Lunge	gest.9/78
61 5/77	re.Wange	LMM	IV	6,54	1 Mo.	6/77	—	—	11/79 Dünndarm bis 1/81 Remiss.	?
62						Unterlagen nicht mehr auffindbar				
63 PT	nicht auffindbar		—	—	(Stadium II)	—	—	10/77 re.Axilla 7/79 li.supra-clav.	—	bis 1/83 frei
64 9/77	re.U.Schenkel	SSM	III	1,14	1 J. 7 Mo. 1 Wo	—	—	4/79 re.Leiste	80 Mamma 81 Thyroidea + Hirn	gest.7/81
65 9/77	Stamm ventral	—	—	—	3 Wo.	—	—	10/77 submand.	—	gest.7/78

Patient Nr./Dat. Primärop	Lokalisation PT	Klin. Typ	Level	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Reg.LK-Met.	Fernmetastase	weiterer Verlauf
66 4/77	li.U.Schenkel	NM	IV	3,29	2 Mo.2 Wo.	6/77	—	—	—	?
67 1/77	li.Oberarm	SSM	IV	—	12 Mo.	—	—	12/77 li.Axilla 6/79 re.Hals	—	bis 5/81 frei
68 10/77	li.U.Schenkel	NM	III	4,41	2 J. 9 Mo.	—	—	7/80 li.Leiste	8/82 dissem.Haut Mamma Intest.	?
69 5/77	Stirn-Haar-Grenze	LMM	III - IV	2,64	5 Mo.	10/77 mehrfache Lokalred.	—	12/77 Parieto-occ.	1/80 Skelett	gest. 28.3.80
70 12/77	Stamm ventral	NM	III	3,86	1 J.6 Mo.2 Wo.	—	11/79 li.U-Bauch	7/79 re.Axilla	1/80 Lunge, Leber,Milz, dissem. Haut	gest. 24.2.80
71 7/77	li.U.Schenkel	NM	III	1,61	7 Mo.	2/78 3/79	—	—	3/80 Hirn	gest. 14.6.80
72 4/77	li.Oberarm	NM	II	7,0	6 Mo.	10/77 3/78	—	3/78 li.Axilla	4/78 Lunge 9/78 Hirn	gest.1.6. 79
73 9/77	re.Wange	—	—	—	2 Mo.	—	—	11/77 re.Hals	—	bis 11/82 frei
74 4/77	subungual re.Daumen	NM	—	2,53	1 Mo.	—	—	5/77 re.Axilla	—	bis 11/81 frei
75 8/77	Glandula parotis	Melano blast.	—	—	1 Mo.	—	—	9/77 +--------	9/77 Leber, Skelett	gest. 23.4.78
76 3/78	li.Oberarm	NM	III	3,24	8 Mo.	—	—	11/78 li.Axilla	7/82 Lunge 11/82 Hirn	gest. ?
77 5/78	Stamm dorsal	NM	III	—	2 J.	—	—	5/80 li.Axilla	4/82 Hirn	gest.9/82
78 3/78	re.U.Schenkel	NM	IV	3,47	1 J.	—	—	3/79 re.Leiste	—	gest.12/80 Herzversag.

Patient Nr./Dat. Primärop.	Lokalisation PT	Klin. Typ	Level	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Reg.LK-Met.	Fernmetastase	weiterer Verlauf
79						Unterlagen nicht mehr auffindbar				
80 9/78	Stamm dorsal	NM	IV	7,0	1 J. 3 Wo.	9/80	—	10/79 li.Leiste 2/80 li.Leiste 9/80 supraclav.	3/81 Lunge, Hirn	gest. ?
81 8/78	li.Fußrücken	NM	III	—	1 J. 4 Mo.	12/79	—	—	—	bis 7/81 frei
82 1/78	re.U.Schenkel	NM	V	7,0	3 Mo.	—	—	4/78 re.Leiste (multipel)	—	gest.15.10 78
83 2/78	re.Oberarm	SSM	III	0,37	10 Mo.	2/78	—	12/78 re.Axilla 7/79 re.Axilla	—	gest.12/80 Hirnschlag
84 10/78	Stamm ventral	NM	III	4,2	4 Mo.	5/79	—	2/79 supraclav. 11/79 re.Axilla	12/79 Hirn	gest. ?
85 2/78	re.U.Schenkel	NM	III	6,0	7 Mo. 1 Wo.	2/79 5 Lokal-rezidive	—	10/78 re.Leiste	1/80 Lunge + Skelett	gest. 16.2.80
86 2/78	li. Skapula	NM	III	4,32	11 Mo. 1 Wo.	—	—	1/79 li.Axilla	—	bis 2/83 frei
87 2/78	Hinterkopf	NM	IV	4,42	2 J. 9 MO.	—	—	—	11/80 Lunge	gest. 29.12.80
88 5/78	re.U.Arm	NM	III		5 Mo. 1 Wo.	—	—	10/68 re.Axilla	1/80 Dissem. Haut	gest. 18.3.80
89 3/78	li.Oberarm	Amelan. Melan.	—	—	3 Mo.	—	9/78 Haut Oberarm	6/78 li.Axilla	11/79 dissem. Haut + Skelett	gest. 9.3.79
90 10/78	re.O.Schenkel	NM	IV	1,96	1 J. 1 Mo.	10/79	—	—	—	bis 1/80 frei
91 1/79	Stamm dorsal	SSM	II	7,14	1 J.	1/80	—	4/80 re.Axilla	—	gest. 30.8.80

Nr./Dat. Primärop.	Lokalisation PT	Klin. Typ	Level	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Reg.LK-Met.	Fernmetastase	weiterer Verlauf
92 10/79	Stamm ventral	SSM	III	1,04	(Stadium II)	—	—	10/79 Stadium II re.Axilla 4/81 re.Axilla	6/81 dissem. Haut + Lunge	gest. 4.7.81
93 10/79	re.Halsseite	NM	V	9,5	5 Mo. 2 Wo.	12/80	—	3/80 re.Kiefernwinkel 4/80 Parotis	12/80 Pleura	gest. 5.6.81
94 1/79	li.Fußsohle	SSM	V	6,0	(Stadium II)	—	1/80 li. Poplitea	1/79 Stad.II li.Leiste	1/80 Lunge	gest. 16.7.80
95 6/79	Stamm ventral	NM	III	2,81	(Stadium II)	—	—	6/79 Stad.II li. Axilla	—	bis 2/83 frei
96 11/79	Nacken	NM	V	14,0	3 Mo.	—	7/80 Thorax	—	1/80 retroperiton. + Pankreas	gest. 28.9.81
97 5/79	li.Schulter	NM	IV	4,76	1 J. 4 Mo.	—	—	9/80 li.Axilla	10/80 Leber	gest. 22.10.80
98 4/79	Stamm dorsal	NM	III	1,7	10 Mo.	2/80	—	4/80 li.Axilla 6/80 li.Axilla	8/80 Leber + Pleura	gest. 24.11.80
99 6/79	Stamm dorsal	NM	V	8,5	1 J. 10 Mo.	—	—	—	4/81 Mesenter. Leber,Lunge	gest. ?
100 4/79	unterhalb re. Auge	NM	V	3,2	1 J. 2 Mo.	8/80	—	6/80 re. präaurikulär	—	gest. 6.7.82
101	li. O. Arm					Unterlagen nicht mehr auffindbar				
102 4/79	re.U.Schenkel	NM	IV	5,0	10 Mo.	—	—	2/80 re.Leiste	—	bis 5/81 frei
103 11/79	re.Hüfte	NM	IV	4,8	(Stadium II)	—	—	11/79 Stad.II re.Leiste	—	bis 12/82 frei
104 7/79	re.Mamille	—	V	1,62	10 Mo. 2 Wo.	6/80	—	—	—	bis 3/82 frei

Patient Nr./Dat. Primärop.	Lokalisation PT	Klin. Typ	Leval	Bresl.	Rezidivfreies Intervall	Lokalrezidiv	In-transit-Met.	Reg. LK-Met.	Fernmetastase	weiterer Verlauf
105 4/79	retroaurikulär re.	LMM	II	2,37	1 J. 1 Mo.	—	—	5/80 Hals re.	—	bis 1/83 frei
106 3/79	li.U.Schenkel	NM	IV	3,0	1 J. 1 Mo.	—	—	9/80 li.Leiste	8/81 Leber-Milz	gest.10/81
107 3/79	re.BWS paravertebral	—	—	—	2 Mo.	—	—	5/79 re.Axilla	—	bis 2/83 frei
108 10/79	re.U.Schenkel	SSM	IV	1,68	1 J. 7 Mo.	5/81 multiple	—	5/81 re.Leiste	?	?
109 5/79	Regio sacralis	SSM	IV	1,21	(Stadium III)	—	—	—	5/79 Stad.III dissem.Haut	gest.10/79

LEBENSLAUF

Ich wurde am 7.4.1949 in Gera/Thür. geboren.

Meine Mutter Juliane John geb. Kleiser war Ärztin und mein Vater Friedrich John war Chemiker und Arzt.

1952 zogen wir nach Schkopau/Lkrs. Merseburg, wo ich 1955 eingeschult wurde.

1960 gelang uns über Österreich die Flucht in die BRD.

1961 zogen wir nach Hainhausen/Lkrs. Offenbach und ich kam auf das Albert Schweitzer-Gymnasium in Offenbach.

Vom Sommer 1966 bis Sommer 1967 war ich im Rahmen eines Schüleraustauschs in den USA, machte dort den High School Abschluß und dann im Sommer 1968 das Abitur in Offenbach.

Von 1969 bis 1973 studierte ich Englisch und Italienisch am Dolmetscher-Institut der Universität Heidelberg und machte dort im April 1973 das Übersetzer-Diplom.

Im WS 1973/74 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Hohenheim.

Am 2.4.1976 heiratete ich den Architekten Hans Schmitt.

Am 14.8.76 wurde meine Tochter Julia, am 11.4.78 mein Sohn Lukas und am 12.9.82 mein Sohn Felix geboren.

Am 15.10.1980 legte ich die Ärztliche Prüfung an der Universität Tübingen ab.